Dr. **EUGEN D. POPESCU**
Prof. Medicină Internă

Dr. **RUXANDRA IONESCU**
Şef de lucrări Medicină Internă

Universitatea de Medicină şi Farmacie CAROL DAVILA
Bucureşti

COMPENDIU DE REUMATOLOGIE

Ediţia a II-a

EDITURA TEHNICĂ
Bucureşti, 1995

CUPRINS

Cuvânt înainte 5

1. Ţesutul conjunctiv 15
Structura ţesutului conjunctiv 15
Celule 15
Fibre 16
Substanţa fundamentală 21
Funcţiile ţesutului conjunctiv 23
Tipuri de ţesut conjunctiv 24
Ţesutul conjunctiv lax 24
Ţesutul conjunctiv dens 24
Ţesutul conjunctiv elastic 25
Ţesutul conjunctiv reticular . . . 25
Ţesutul adipos 25
Ţesutul cartilaginos 25
Ţesutul osos 27
Metabolismul fosfocalcic 31
Articulaţii 32
Articulaţia diartrodială 32
Bibliografie 33

2. Examenul clinic al bolnavului reumatic 35
Bibliografie 44

3. Investigaţii paraclinice 45
Analiza lichidului sinovial 45
Examene radiografice 46
Rezonanţa magnetică nucleară . 48
Scintigrafia osteoarticulară . . . 48
Artroscopia şi biopsia sinovială 49
Tehnici diagnostice rar folosite . 49
Determinări serice 50
Bibliografie 55

4. Medicamente folosite în tratamentul bolilor reumatice 56
Antiinflamatoarele nesteroidiene . . . 56
Particularităţi ale diverselor preparate 58
Antiinflamatoarele steroidiene 63
Particularităţi ale preparatelor cortizonice 68
Medicaţia imunosupresoare 69
Medicamente specifice unor boli reumatismale inflamatoare cronice (remitive) 73
Bibliografie 76

5. Reumatismul articular acut 77
Etiologie, incidenţă şi epidemiologie 77
Patogenie 78
Anatomie patologică 79
Simptomatologie 80
Explorări paraclinice 82
Diagnostic 83
Diagnostic diferenţial 83
Tratament 85
Evoluţie şi prognostic 86
Profilaxia antistreptococică . . . 86
Bibliografie 87

6. Poliartrita reumatoidă 88
Etiologie 88
Patogenie 90
Anatomie patologică 94
Manifestări clinice 96
Modificări paraclinice 100
Diagnostic pozitiv 102
Diagnostic diferenţial 105
Tratament 106
Bibliografie 111

7. Poliartrita reumatoidă juvenilă . . 112

Bibliografie 113

8. Sindromul Sjögren 114

Bibliografie 116

9. Lupusul eritematos sistemic 117
Epidemiologie 117
Etiologie 117
Patogenie 120
Morfopatologie 121

Tablou clinic 123
Explorări de laborator 126
Diagnostic pozitiv 128
Lupusul indus medicamentos . 130
Diagnostic diferențial 130
Tratament 131
Evoluție, prognostic 132
Bibliografie 133

10. Boli caracterizate prin fibroză . . 134
Sclerodermia 134
Etiologie 135
Patogenie 135
Caractere anatomoclinice . . . 136
Forme clinice 140
Diagnostic pozitiv 141
Diagnosticul diferențial 142
Tratament 143
Evoluție și prognostic 145
Fasciita cu eozinofile Schulman . 146
Scleredema adultorum 147
Suferințe fibrotice localizate 147
Bibliografie 149

11. Polimiozita 150

Bibliografie 154

12. Boala mixtă a țesutului conjunctiv 155

Bibliografie 157

13. Vasculite 158
Poliarterita nodoasă 161
Angeita alergică și granulomatoasă 164
Sindromul poliangeitei mixte (polyangiitis overlap syndrome) . 164
Vasculite prin hipersensibilizare . 165
Purpura Henoch-Schönlein . . 166
Alte cauze de vasculite prin hipersensibilizare 166
Granulomatoza Wegener 167
Arterita temporală 169
Polimialgia reumatică 170
Boala Takayasu 171
Boala Kawasaky 172
Alte tipuri de vasculite 173
Bibliografie 173

14. Sindromul Raynaud 175
Bibliografie 176

15. Spondilartopatii seronegative . . . 177
Spondilita anchilozantă 177
Etiopatogenie 178
Anatomie patologică 178
Simptomatologie 179
Modificări paraclinice 181
Forme clinice 182
Diagnostic diferențial 182
Evoluție 182
Tratament 182
Bibliografie 183
Sindromul Reiter 184
Bibliografie 186

16. Artrite induse de microcristale . . 187
Guta 188
Fiziopatologia hiperuricemiei . 189
Caractere clinice 192
Condiții asociate hiperuricemiei 195
Diagnosticul pozitiv al gutei . 195
Tratamentul gutei 196
Tratamentul atacului acut de gută 197
Tratamentul hiperuricemiei și al condițiilor asociate 198
Tratamentul complicațiilor renale și al gutei cronice . . 200
Evoluție și prognostic 200
Condrocalcinoza sau pseudoguta . . 201
Fiziopatologie 201
Caractere clinice 202
Diagnosticul pozitiv 203
Diagnosticul diferențial 203
Tratament 204
Prognostic 204
Boala cu depuneri de cristale de apatită 204
Bibliografie 205

17. Boala artrozică 206
Etiologie 206
Patogenie 206
Anatomie patologică 208
Semne clinice generale 208
Examene paraclinice 209
Localizarea leziunilor 209

Tratament 214
Atitudini terapeutice specifice diverselor localizări 215
Prognostic 216
Bibliografie 216

18. Osteoporoza 217
Structura, formarea şi resorbţia osului 217
Reglarea activităţii biologice a osului 218
Tipuri de osteoporoză 219
Diagnostic 222
Cele mai frecvente localizări . 224
Tratament 225
Bibliografie 227

19. Osteonecroza 228
Bibliografie 230

20. Boala Paget a osului 231
Etiologie 231
Fiziopatologie 231
Diagnostic clinic 232
Diagnostic paraclinic 232
Complicaţii 233
Diagnostic diferenţial 234
Tratament 234
Bibliografie 235

21. Reumatismul abarticular 236
Fibromialgia 236
Bursite 238
Tenosinovita 239
Tendinita 240
Paniculita 240
Capsulita 240
Bibliografie 241

22. Boala Behçet 242

23. Artrite infecţioase şi reactive . . . 245
Artrite bacteriene 245
Artrite fungice 249
Artrite virale 250
Artrite produse de spirochete . . . 250
Artropatii reactive 252
Bibliografie 253

24. Artrita psoriazică 254
Bibliografie 256

25. Manifestări reumatice în alte boli 258
Sarcoidoza 258
Boli hematologice 259
Boli metabolice 261
Boli endocrine 262
Artrite enteropatice 263
Bibliografie 265

26. Artrite intermitente 266
Reumatismul palindromic 266
Hidrartroza intermitentă 267
Artrita din febra familială mediteraneană 267
Bibliografie 268

27. Policondrita recidivantă 269
Bibliografie 271

28. Osteoartropatia hipertrofică . . . 272
Bibliografie 273

29. Osteoartropatia neuropatică . . . 274
Bibliografie 275

30. Distrofia simpatică reflexă 276
Bibliografie 277

31. Boli congenitale ale ţesutului conjunctiv 278
Sindromul Ehlers-Danlos 278
Sindromul Marfan 279
Osteogenesis imperfectă 279
Osteocondrodisplaziile 279
Bibliografie 280

32. Tumori primare articulare 281
Sinovita vilonodulară pigmentată . 281
Osteocondromatoza 282
Alte tumori benigne 282
Tumori maligne 282
Bibliografie 283

33. Alte boli reumatice 284
Sindromul Tietze 284
Boala Scheurmann 284
Artrite asociate dislipidemiei 285
Bibliografie 285

34. Diagnosticul celor mai frecvente sindroame reumatice de cauză locală 286
Suferințele articulației umărului 286
Suferințele articulației cotului 287
Suferințele articulațiilor mâinii 287
Suferințele articulației șoldului 288
Suferințele genunchiului, gleznei și piciorului 288
Lombosciatica 289
Bibliografie 291

35. Diagnosticul pozitiv al celor mai frecvente boli reumatice; privire sinoptică 292

36. Întrebări recapitulative 294

ŢESUTUL CONJUNCTIV

STRUCTURA ŢESUTULUI CONJUNCTIV

Ţesutul conjunctiv se formează din mezenchimul embrionar derivat al mezodermului. În timpul vieţii intrauterine celulele mezenchimale, prin multiplicare, penetrează şi îmbracă diverse organe asigurând astfel coeziunea celulelor specifice. Toate celulele organismului vin astfel în contact cu elemente ale ţesutului conjunctiv. El este prezent în toate organele interne, în derm, vase sanguine. În plus formează reţeaua structurală a scheletului osos şi a elementelor care se fixează pe os (cartilaj, ligamente, tendoane, fascii). Uneori termenul de ţesut conjunctiv se aplică în mod restrâns numai la structuri ca tendonul, fascia şi cartilajul.

Datorită conţinutului său sărac în celule cât şi metabolismului redus este socotit mai mult un ţesut cu rol structural şi mecanic decât unul cu funcţii biochimice. Ţesutul conjunctiv are o mare capacitate de regenerare jucând un rol important în procesul de cicatrizare.

Componentele sale majore sunt reprezentate de celule şi fibre proteice extracelulare fixate într-o substanţă fundamentală. Variantele celulare ca şi proporţia şi felul structurilor extracelulare (matrice) determină calitatea şi proprietăţile fizice ale diverselor tipuri de ţesut conjunctiv. Caracteristica matricei este indusă de funcţia celulelor, de conţinutul ei în proteine fibrilare, de macromoleculele nefibrilare şi de electroliţi. Ea este specifică fiecărui ţesut, putând fi rigidă (os), elastică (cartilaj), sau chiar lichidiană (fluid sinovial).

CELULE

Ţesutul conjunctiv are un număr foarte redus de celule care sunt de două categorii: extrinseci şi intrinseci. Cele intrinseci sunt specifice şi sunt responsabile de sinteza elementelor extracelulare. Între ele se înscriu fibroblaştii şi alte celule înrudite, derivate tot din celula mezenchimală, cum sunt condrocitele, osteocitele, celulele reticulare, celulele adipoase etc. Acestea din urmă vor fi comentate la

varietatea de ţesut conjunctiv în care se găsesc. Celulele extrinseci nu se întâlnesc permanent în ţesutul conjunctiv, prezenţa lor fiind ocazională. Între ele se numără mastocitul, limfocitul, monocitul (cu forma sa tisulară, macrofagul), leucocitul polimorfonuclear.

Fibroblaştii sunt celule specifice ţesutului conjunctiv. Ele sunt prezente în două forme care sugerează stări de activitate diferite. Elementele considerate tinere au stigmatele morfologice ale unei activităţi intense. Ele au un nucleu mare, cu cromatina fină şi nucleol evident, iar citoplasma lor este bogată în reticul endoplasmatic granular. Forma matură are dimensiuni mai mici, iar aspectul său sugerează o activitate biologică redusă şi este numită fibrocit. Fibroblaştii sintetizează fibrele şi substanţa fundamentală, componente ale matricei extracelulare. Ambele elemente sunt fabricate simultan de către celulă dar în proporţii diferite. Fibroblaştii care produc cantităţi mari de fibre de colagen secretă puţin proteoglican (componentă a substanţei fundamentale) şi invers. Rata secreţiei variază cu vârsta individului şi este influenţată de factori hormonali: hidrocortizonul (direct), ACTH-ul (indirect) şi tiroxina care inhibă sinteza proteică, iar STH-ul ca şi hormonii sexuali o stimulează. Fibroblastul rareori se divide. În condiţii de stimulare intensă, ca în timpul reacţiilor inflamatoare şi a proceselor de cicatrizare, se observă mitoze. În aceste condiţii citoplasma celulei devine bazofilă sugerând sinteze intense. În plus, în timpul unei stimulări puternice, fibroblastul poate prezenta proprietăţi fagocitare (pe care în mod normal nu le prezintă). De asemenea poate secreta interferon asemănător celui leucocitar.

Mastocitul, celulă extrinsecă de origine mezenchimală, este prezent în toate ţesuturile dar mai ales în derm şi căile respiratorii. Pe membrană are receptori pentru IgE iar în interior are granule încărcate în histamină, heparină, serotonină, factor chemotactic pentru eozinofile.

Macrofagul are originea hematopoietică medulară şi migrează prin diapedeză în toate ţesuturile. Celula are receptori pe membrană pentru IgG (mai ales IgG1 şi IgG2), IgM şi C3 (C3b şi C3d) care-i servesc la ataşarea mai uşoară a antigenelor cuplate cu anticorpi. Macrofagele se găsesc în număr aproximativ egal cu cel al fibroblaştilor cu care au interrelaţii funcţionale.

FIBRE

În structura ţesutului conjunctiv se întâlnesc fibre de colagen, fibre elastice şi fibre de reticulină. Tipul dominant determină varianta de ţesut conjunctiv.

Fibrele de colagen sunt cel mai bine reprezentate, colagenul constituind un sfert din proteinele totale ale organismului. Ele conferă ţesuturilor extensibilitate variată şi o mare rezistenţă la tensiune şi deformare. Formează componenta fibroasă majoritară care se găseşte în piele, os, tendon, cartilaj, vas sanguin, dinte.

În afara rolului structural, moleculele de colagen sunt implicate în reglarea proceselor complexe ale creşterii, îmbătrânirii, cicatrizării. Prin agregarea trombocitară pe care o induce joacă rol important în hemostază.

Organizarea colagenului este în benzi ale căror extremităţi se unesc între ele sau cu alte componente tisulare. O bandă este formată dintr-o multitudine de fibre al căror diametru variază între 1-20 μm. La rândul lor, fibrele sunt compuse din mai multe fibrile cu o grosime între 0,2-0,5 μm. Fiecărei fibrile i se disting benzi întunecate şi benzi clare a căror periodicitate este de 60-65 nm. Felul de bandă este dat de tinctorialitatea faţă de radicali acizi liberi. Fibrilele sunt rezultatul polimerizării unor subunităţi proteice denumite tropocolagen. Structura lor chimică diferită le împarte în mai multe tipuri principale: *alfa* 1, *alfa* 2, *alfa* 3, fiecărui tip descriindu-i-se mai multe subtipuri: *alfa* 1 (I), *alfa* 1 (II) etc., până în prezent identificându-se 10 astfel de subtipuri. Variantele I, II şi III reprezintă 90% din colagenul total al organismului şi se caracterizează prin rezistenţa la proteoliză. Molecula de tropocolagen conţine 3 lanţuri *alfa* identice sau diferite. Ele sunt răsucite individual (spre stânga) şi în comun (spre dreapta) în triplu helix. În răsucirea individuală pe o tură se găsesc 3 aminoacizi, fiecare al treilea fiind glicina. Astfel formula generală aproximativă a tropocolagenului este următoarea: 333(x + y + glicina). În peste 100 poziţii x şi în peste 100 locusuri y se află prolina şi respectiv hidroxiprolina, aminoacizi care datorită structurii lor aromatice conferă rigiditate moleculei. În rest, poziţiile x şi y sunt ocupate de alţi aminoacizi, fapt ce dă specificitate tipului de colagen. Extremităţile lanţului sunt însă lipsite de glicină şi nu mai sunt în coeziune foarte strânsă. Ele sunt uşor „scămoşate". Prin aceste regiuni moleculele de tropocolagen interacţionează şi sunt asamblate în fibrile. Coeziunea dintre lanţuri este asigurată de legături specifice. Diversele tipuri de colagen sunt clasificate în funcţie de felul lanţurilor *alfa* ce intră în structura lor şi în funcţie de localizarea lor în organism (tabelul 1.1).

În mare, colagenul se împarte în 3 categorii:

— fibrilar, cu localizare interstiţială, formând structura extracelulară a majorităţii ţesutului conjunctiv;

— nefibrilar, prezent în lamina bazală a celulelor epiteliale;

— molecular, distribuit pericelular, formând scheletul exterior al celulelor.

Sinteza moleculelor de colagen se face sub control genetic. La om, genele pentru sinteza lanţului *alfa* 1 se găsesc pe cromozomul 17, iar cele pentru lanţul alfa 2 pe cromozomul 7. Secvenţa formării recunoaşte mai multe momente. După transcripţia informaţiei genetice de pe DNA pe RNA are loc formarea lanţului *alfa* specific (molecula de protocolagen). Lanţurile *alfa*, astfel sintetizate în ribozomi, se detaşează în cisternele reticulului endoplasmatic unde sub acţiune enzimatică suferă o serie de modificări biochimice. Iniţial, prolina şi lizina sunt hidroxilate în hidroxiprolină şi hidroxilizină. Formarea hidroxiprolinei este dependentă de prezenţa unui agent reducător (acid ascorbic), a cărui absenţă (în

scorbut) duce la formarea unui colagen anormal. Ulterior, hidroxilizina adiţionează colateral un dizaharid (galactoza şi glucoza). Numărul unităţilor dizaharidice determină calitatea moleculei de colagen. Astfel, colagenul din tendon (tip I) are 6 dizaharide, iar cel din capsula cristalinului are 110 unităţi într-o moleculă de tropocolagen. Acest proces biologic de prelucrare enzimatică intracelulară a unui polipeptid a fost detaliat pentru faptul că el este un unicat biologic, nemaifiind întâlnit în niciun alt caz de sinteză a vreunei molecule proteice.

Tip	Structura	Originea celulară	Distribuţie
I	$[\alpha 1(I)]_2\ \alpha 2$	Fibro şi osteoblast	os, tendon, piele, ligament, fascie, dentină, artere
II	$[\alpha 1(II)]_3$	Condroblast	cartilaj, hialin
III	$[\alpha 1(III)]_3$	Fibroblast, celulă reticulară	piele, artere, uter
IV	$\alpha 1(IV)_2\ \alpha 2(IV)$	Celula epitelială şi endotelială	membrane bazale
V	$\alpha 1(V)_2\ \alpha 2(V)\ [\alpha 3(V)]_3$	Celula musculară netedă	vase sanguine şi alte ţesuturi
VI	$\alpha 1(V)\ \alpha 2(VI)\ \alpha 3(V)$	Fibroblast	filamente interstiţiale
VII	$[\alpha 1(VII)]_3$ (?)	?	fibrile de fixare
VIII	?	Celula endotelială	?
IX	$\alpha 1(IX)\ \alpha 2(IX)\ \alpha 3(IX)$ (?)	Condrocite	filament în cartilaj
X	$[\alpha 1(X)3]$ (?)	Condrocite	filament în cartilaj

Tabelul 1.1. Tipuri de colagen
(modificat după 4)

Apoi, câte 3 lanţuri polipeptidice *alfa* (molecule de protocolagen) sunt integrate într-o formă triplu helix denumit şi procolagen. În această fază, veziculele secretorii transportă molecule de procolagen la suprafaţa celulei şi le descarcă în spaţiul extracelular. Monomerii de procolagen sunt prelucraţi enzimatic extracelular formând tropocolagenul insolubil ce polimerizează în fibrile de colagen (fig. 1.1). Fibrilele de tip I, II, III agregă spontan. Celelalte (IV, V) nu agregă şi rămân neintegrate în fibrile (afibrilare).

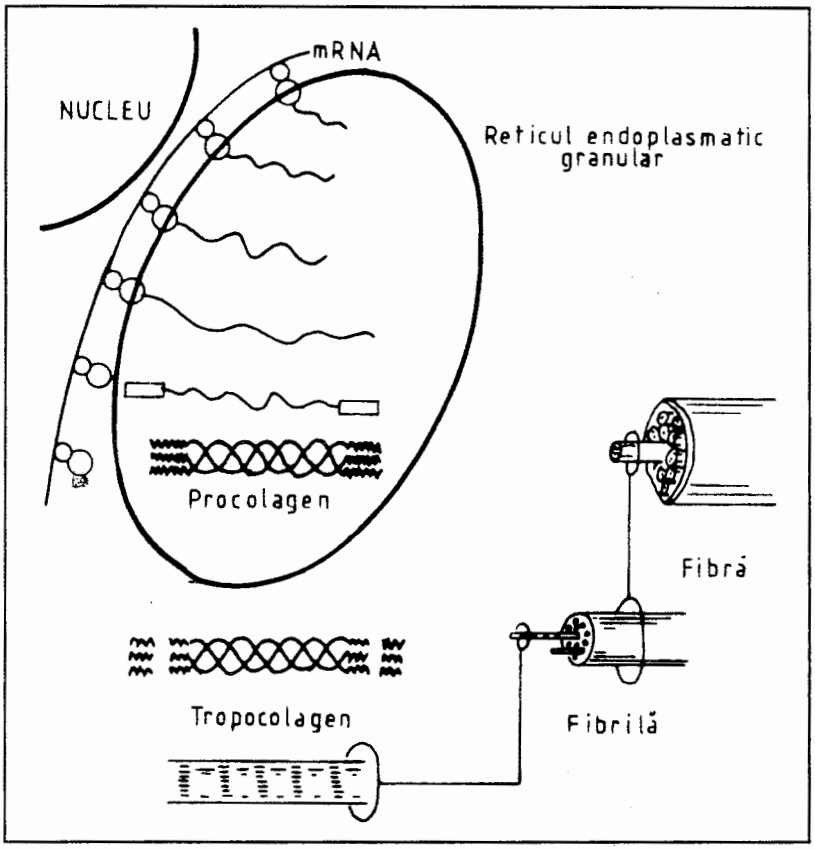


Fig. 1.1. Sinteza şi structura fibrei de colagen
(modificat după 8)

Degradarea colagenului se produce sub influenţa colagenazei care rupe molecula în două fragmente inegale TC-A (75% din mărimea moleculei iniţiale) şi peptidul TC-B (25%). Aceste fragmente sunt apoi clivate de alte enzime proteolitice. Diferitele tipuri de colagen sunt degradate de enzime diferite. Colagenazele denumite interstiţiale clivează tipurile de colagen I, II, III, VIII, X şi sunt inactive faţă de tipurile IV, V, IX. Ele joacă rol în distrugerea cartilajului articular în poliartrita reumatoidă. Colagenazele sunt inhibate în mod normal de o *alfa* 2 macroglobulină plasmatică. Ţesuturile cu cea mai ridicată cantitate de colagenază sunt ţesuturile care suferă o reorganizare rapidă cum este uterul gravid.

În stările inflamatoare, macrofagul activat eliberează în mediu o cantitate sporită de colagenază.

Fibrele de reticulină au o structură identică cu cea a colagenului, dar mai bogată în hexoze. Unii autori le consideră a fi identice cu fibrele de colagen de tip III. Ele sunt dispuse în jurul celulelor adipoase şi reprezintă un suport anatomic pentru celulele endoteliilor capilare, organelor limfoide şi hematopoietice. Fibrele de reticulină sunt în strânsă corelaţie cu membrana bazală a epiteliilor, cu stroma organelor epiteliale şi se află în sarcolema musculară. Fibrele de reticulină se colorează cu săruri de argint.

Fibrele de elastină se colorează specific cu orceina. Ele se găsesc în special în ligamente şi în peretele arterelor mari. În *ligamentum nuchae* elastina reprezintă 70-80% din substanţa uscată, în peretele vaselor mari 30-60%, iar în piele 2-5%.

Elastina oferă proprietăţi de întindere de până la 150% din lungimea iniţială a fibrei, fără rupere şi cu revenire la normal. Ea poate servi ca suport pentru procesul de calcifiere, explicând impregnarea calcară a unor ţesuturi cât şi ateromatoza aortică.

Elastina este dispusă în organism sub formă de fascicule compacte (forma fibrilară) în tendoane şi sub formă de lame fenestrate (forma lamelară) în peretele vascular. O fibră de elastină este formată dintr-un miez constituit dintr-o proteină şi o teacă de microfibrile tot de structură proteică. Între cele două tipuri de proteine există o marcată deosebire chimică. Proteina din miez este compusă din monomeri de tropoelastină ai căror aminoacizi structurali dominanţi (80%) sunt glicina, prolina, alanina, valina. Proteinele din microfibrilele tecii nu conţin hidroxiprolină, au foarte puţină hidroxilizină, dar au o mare cantitate de cistină. Ele conţin în plus hexoze.

Elastina este sintetizată de fibroblast (în tendon şi piele) şi de celulele musculare ale vaselor mari. Celula secretă o tropoelastină (monomer asemănător tropocolagenului). Intracelular, lizina structurală suferă o dezaminare oxidativă, iar extracelular 4 molecule de lizină sunt asamblate în aminoacizi neobişnuiţi desmozina şi izodesmozina care realizează coeziunea între fibre în timpul polimerizării tropoelastinei.

Elastina este degradată de elastază, enzimă care se găseşte în pancreas (folosită în studii experimentale), macrofage, polimorfonucleare, trombocite. Conţinutul în elastază din structura peretelui aortic creşte odată cu vârsta, fapt ce explică degradarea fibrelor elastice în procesul îmbătrânirii. În ser enzima este inhibată de *alfa* 1 antitripsină şi de *alfa* 2 macroglobulină.

SUBSTANŢA FUNDAMENTALĂ

Materialul amorf care se găseşte între celule şi fibre poartă numele de substanţă fundamentală. Ea este constituită din molecule mari de proteoglicani (mucoproteine) şi din glicoproteine structurale.

Structura proteoglicanilor constă dintr-un nucleu polipeptidic (5%) acoperit de multiple lanţuri polizaharidice (95%) denumite glicozaminoglicani (mucopolizaharide) (fig. 1.2). Subunitatea de bază a glicozaminoglicanilor este un dizaharid (un zahar acid şi un aminozahar - glucozamina sau galactozamina) a cărui compoziţie conferă denumirea lanţului. Deseori lanţurile sunt polimerizate, acetilate sau sulfatate (tabelul 1.2). Ţesuturile care conţin proteoglicani cu glicozaminoglicani sulfataţi sunt de consistenţă solidă.

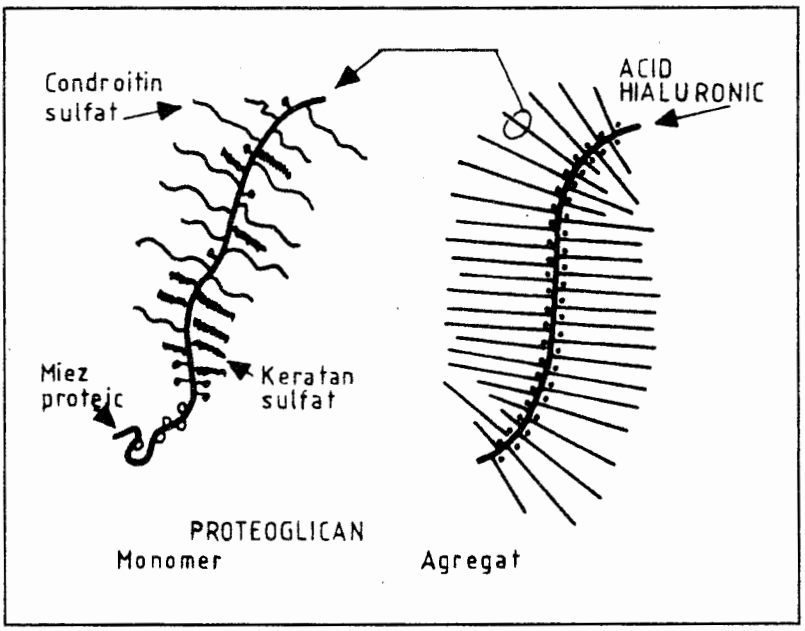


Fig. 1.2. Structura protoglicanilor
(modificat după 1)

Datorită bogăţiei în radicali negativi (grupările carboxi şi sulfat) lanţurile polizaharidice pot fixa o multitudine de ioni pozitivi între care cel mai frecvent întâlnit este natriul. Aceasta determină puternica hidrofilie a substanţei fundamentale. Marea cantitate de apă structurală a proteoglicanilor permite difuziunea substanţelor hidrosolubile, uşurează migrarea celulelor şi în acelaşi timp conferă

o mare flexibilitate şi compresibilitate, iar proprietăţile electrostatice ca şi cele de sită moleculară împiedică trecerea moleculelor proteice mari.

Zaharid	Monomerul dizaharidic	Distribuţie tisulară
Acid hialuronic	glucozamină + acid glucuronic	lichid sinovial, cartilaj, piele, corp vitros, cordon ombilical
Condroitin 4 sulfat	galactozamină + acid glucuronic	cartilaj, os, cornee, piele
Condroitin 6 sulfat	galactozamină + acid glucuronic	cartilaj, aortă, nucleu pulpos, piele
Dermatan sulfat	galactozamină + acid iduronic	piele, valve cardiace, tendon, artere
Heparan sulfat	glucozamină + acid iduronic	pulmon, artere, membrane celulare
Heparină	glucozamină + acid iduronic	mastocite (pulmon, piele, ficat, intestin)
Keratan sulfat	glucozamină + galactoză	cartilaj, cornee, ţesut scheletic

Tabelul 1.2. Structura şi distribuţia tisulară a glicozaminoglicanilor (modificat după 1)

Sinteza componentelor proteoglicanilor este bine coordonată, ele fiind perfect proporţionate, o celulă fabricând un singur tip de proteoglican.

Glicoproteinele structurale au rol important în adezivitatea celulelor de fibrele de colagen, de substanţa fundamentală şi între ele. Printre cele mai importante glicoproteine structurale se numără:

— fibronectina, care în varianta ei celulară este sintetizată de fibroblaşti şi de celulele endoteliale; ea aderă la toate tipurile de colagen, fibrină, actină etc. Varianta plasmatică este secretată în special de hepatocit şi de celulele endoteliale;

— condronectina mediază ataşarea condrocitelor la colagenul de tip II prezent în cartilaj;

— laminina este implicată în aderarea celulelor epiteliale la colagenul de tip IV din compoziţia membranei bazale.

FUNCŢIILE ŢESUTULUI CONJUNCTIV

Ţesutul conjunctiv are funcţii de suport, protecţie, depozit, apărare şi reparaţie.

Funcţiile de suport şi de protecţie sunt evidente în special în muşchi, ţesut nervos, epitelii. Aici ţesutul conjunctiv umple spaţiile intercelulare determinând coeziunea celulelor.

Funcţia de suport este cel mai bine ilustrată de existenţa capsulelor organelor, membranelor sistemului nervos central, a aponevrozelor, a tendoanelor.

Lipidele sunt depozitate ca ţesut adipos, varietate a ţesutului conjunctiv iar proteoglicanii reprezintă un important rezervor de apă şi de electroliţi (în special Na).

Mai multe mecanisme de apărare depind de componente ale ţesutului conjunctiv. Substanţa fundamentală reprezintă o puternică barieră împotriva invaziei bacteriene. Microorganismele care produc hialuronidază au însă o mare capacitate invazivă, deoarece fluidifică substanţa fundamentală. Dacă o agresiune bacteriană nu poate fi lichidată de mijloacele de apărare curente, ţesutul conjunctiv formează un perete fibros în jurul inflamaţiei.

Ţesutul conjunctiv are o mare capacitate regenerativă, zonele distruse de inflamaţie sau de leziuni traumatice fiind uşor reparate. Spaţiile lăsate de leziunile ţesuturilor ale căror celule nu se divid (ex. muşchiul cardiac) sunt completate cu ţesut conjunctiv.

Metabolismul acestui ţesut este influenţat de hormoni şi vitamine.

Cortizonul inhibă sinteza de fibre. În hipotiroidism se constată un exces de glicozaminoglicani de unde şi numele suferinţei: mixedem - edem mucos.

Vitamina C joacă rol important în sinteza colagenului. În scorbut, fibrele sunt anormale structural şi deficitare numeric. Odată distruse fibrele de colagen nu mai sunt înlocuite. Membrana periodontală este slăbită şi se produce pierderea dinţilor, scorbutul fiind un bun exemplu.

Sinteza osului şi a cartilajului sunt influenţate de vitaminele A, D şi C.

Colagenul este o proteină stabilă. Reînnoirea lui este foarte lentă, dar turnover-ul său este diferit de la o structură la alta. Colagenul din tendon se schimbă foarte încet, aproape de loc, pe când cel din ţesutul conjunctiv lax se reînnoieşte repede.

TIPURI DE ŢESUT CONJUNCTIV

O clasificare sumară a tipurilor de ţesut conjunctiv le împarte pe acestea în:

— ţesut conjunctiv propriu-zis: lax şi dens;
— ţesut conjunctiv cu proprietăţi speciale: elastic, adipos, reticular, mucos;
— ţesut conjunctiv de susţinere: cartilaj şi os.

ŢESUTUL CONJUNCTIV LAX

Denumit şi ţesut areolar, este cea mai bine reprezentată variantă de ţesut conjunctiv propriu-zis. El se găseşte în derm, hipoderm, în ţesutul de susţinere al mucoaselor, organelor cavitare, al seroaselor, vaselor sanguine şi limfatice.

Are toate componentele ţesutului conjunctiv, dar substanţa fundamentală abundă iar fibrele se acumulează acolo unde sunt conexiuni cu alte structuri.

Are o consistenţă delicată, este foarte flexibil şi intervine în metabolismele locale, permiţând schimburile de substanţe între sânge şi celule.

ŢESUTUL CONJUNCTIV DENS

În structura lui este o dominantă netă a fibrelor de colagen faţă de celelalte componente. El are mai puţine celule ca ţesutul conjunctiv lax şi are o flexibilitate mai mică.

Aranjarea fibrelor în benzi fără o orientare definită individualizează varianta neregulată care se observă în derm, submucoasa digestivă, capsulă (splină, ganglion limfatic etc.).

Aranjarea orientată a fibrelor de colagen este determinată de forţele de solicitare şi se întâlneşte în varianta regulată a ţesutului conjunctiv dens. Exemplul tipic este tendonul, structura inextensibilă datorită bogăţiei de fibre de colagen. Substanţa fundamentală ca şi celulele sunt puţin reprezentate. Benzile de colagen sunt acoperite de ţesut conjunctiv lax ce conţine vase şi nervi. La exterior se găseşte o teacă de ţesut conjunctiv dens, uneori formată din două straturi, cel intern aderent de tendon, iar cel extern de structurile vecine. Între ele se află un lichid vâscos care permite o alunecare uşoară.

ŢESUTUL CONJUNCTIV ELASTIC

Structura dominantă a ţesutului conjunctiv elastic este fibra de elastină. Fibrele sunt aranjate în benzi paralele care au în jur o cantitate redusă de ţesut conjunctiv lax. Bogăţia de fibre elastice conferă ţesutului o mare distensibilitate. Ţesutul elastic se găseşte din abundenţă în ligamentele galbene ale coloanei vertebrale şi în ligamentul suspensor al penisului.

ŢESUTUL CONJUNCTIV RETICULAR

Acest tip de ţesut conjunctiv este prezent în organele hemato şi limfopoietice. Celulele reticulare şi prelungirile lor formează o reţea în care sunt găzduite celulele specifice de organ.

ŢESUTUL ADIPOS

Celulele sale derivate din mezenchim se numesc lipoblaste. Ele sunt analoage fibroblastelor. Varietatea sa galbenă este cea mai răspândită în organismul adultului şi este distribuită preferenţial în hipoderm sau se prezintă ca grupuri de celule aglomerate ca în cazul localizării sinoviale. În celulele mature (adipocite) sunt depozitate grăsimi neutre şi trigliceride.

La embrion şi nou-născut se întâlneşte varietatea de ţesut adipos brun datorită încărcării celulare cu citocromi.

ŢESUTUL CARTILAGINOS

În această varietate de ţesut conjunctiv se observă o densitate relativ crescută de celule şi o preponderenţă a materialului extracelular care are o consistenţă rigidă, deşi ţesutul este mai puţin rezistent la presiune decât osul. Cartilajul reprezintă un suport pentru ţesuturile moi şi realizează arii de alunecare în articulaţii. El este lipsit de reţea proprie de vascularizaţie (sanguină şi limfatică) şi de inervaţie. Celulele cartilajului se numesc condrocite şi sunt analoage fibroblaştilor. Ele se găsesc plasate în lacune ale matricei acelulare. Fixarea condrocitului de fibrele de colagen este realizată de condronectină. Condrocitele sintetizează colagen (mai ales tip IV) şi proteoglicani. Cantitatea de matrice ca şi abundenţa relativă a fibrelor de colagen şi elastice diferenţiază 3 tipuri principale de cartilaj: hialin, elastic şi fibrocartilaj.

Cartilajul hialin este cel mai bine studiat. El este distribuit la extremitatea ventrală a coastelor, în inelele traheale, laringe, suprafaţa articulară a oaselor. Cu excepţia suprafeţelor articulare, tot cartilajul hialin este acoperit de un strat de ţesut conjunctiv dens numit pericondrium, esenţial pentru creşterea şi menţinerea lui. Condrocitele ce se găsesc în lacunele săpate în substanţa fundamentală secretă cantităţi mari de colagen şi de proteoglicani. Colagenul dominant în cartilajul hialin este de tip II, spre deosebire de pericondrium care este bogat în colagen de tip I. La nivelul suprafeţelor articulare, straturile de fibre superficiale ale cartilajului hialin au o dispoziţie tangenţială iar în zonele profunde, vecine osului, sunt orientate perpendicular. Cartilajul articular are un metabolism activ în special în ceea ce priveşte sinteza de proteoglicani. Deşi timpul de înjumătăţire al proteoglicanilor din cartilajul articular depăşeşte 800 de zile, în unele zone el este de numai 5 zile, ceea ce sugerează existenţa unei remodelări continue. Proteoglicanii cartilajului hialin conţin în special polizaharide de tipul condroitin 4 sulfat. Se mai întâlneşte însă şi condroitin 6 sulfat şi cheratan sulfat. Concentraţia relativă a acestor polizaharide variază cu vârsta. În cartilajul imatur se găseşte mult condroitin 4 sulfat şi puţin cheratan sulfat. Îmbătrânirea produce o creştere a cheratan sulfatului în detrimentul condroitin 4 sulfatului.

Creşterea şi regenerarea cartilajului hialin impune existenţa unor condrocite viabile. Creşterea se poate face în două modalităţi: interstiţial şi apoziţional. Diviziunea mitotică a condrocitelor preexistente produce dezvoltare interstiţială. Importanţa ei este mică şi se produce mai ales la începutul procesului de creştere. Diferenţierea celulelor din pericondrium în condrocite şi stimularea secretorie a acestora determină creşterea apoziţională prin care noi straturi se adaugă la supra- faţa cartilajului deja existent.

Cu excepţia copiilor, procesul de regenerare a unui cartilaj hialin alterat se face deseori incomplet şi deficitar şi aceasta numai în condiţiile păstrării celulelor în stare funcţională.

Cartilajul hialin este supus frecvent procesului de degenerare care începe prin mărirea de volum şi apoi moartea condrocitelor. Urmează apoi modificarea raportului polizaharidelor din compoziţia proteoglicanilor şi apoi apariţia de calcificări în matrice. Dacă în cartilaj pătrund vase sanguine, acolo este posibilă transformarea acestuia în ţesut osos.

Cartilajul elastic se caracterizează printr-o flexibilitate şi distensibilitate superioare variantei hialine. El este bogat în fibre elastice şi nu se osifică. Se găseşte în urechea externă, pereţii conductului auditiv extern, trompa lui Eustaţiu, epiglotă.

Fibrocartilajul are o structură dominată de fibre de colagen de tip I. El este lipsit de pericondrium. Fibrocartilajul este întâlnit la locul de fixare a unor tendoane pe os, în ligamentul rotund al capului femural, simfiza pubiană, în asociere cu ţesutul conjunctiv al capsulei şi ligamentelor articulare, în meniscurile

intraarticulare (radiocarpian, sternoclavicular, ale genunchiului) şi în discurile intervertebrale unde este dispus în lame suprapuse ce formează o pătură externă densă în mijlocul căreia se găseşte nucleul pulpos cu conţinut lichidian. În cazul herniilor discale, ruptura inelului fibros se produce mai ales posterior, zona în care numărul benzilor de colagen este mai mic. În articulaţii, fibrocartilajul este de obicei în strânsă asociere cu cartilajul hialin.

ŢESUTUL OSOS

Osul este un ţesut viu cu o matrice de colagen impregnată cu săruri minerale în special fosfat şi calciu. El are rol în susţinerea organismului, în protecţia unor organe, în homeostazia minerală. Osul este supus unui permanent proces de resorbţie şi refacere, turnover-ul calciului osos fiind 20% anual la adult şi 100% la copil. Toate oasele au pe suprafaţa lor internă şi externă straturi de ţesut conjunctiv denumite endosteum şi periosteum.

În structura ţesutului osos se identifică celulele osului şi matricea osoasă formată din substanţă fundamentală preosoasă, fibre conjunctive şi cristale minerale.

Osteoblaştii se găsesc pe suprafaţa ţesutului osos, acoperindu-l ca un epiteliu unistratificat. O celulă are conexiuni puternice cu celulele vecine. La om, viaţa activă a unui osteoblast ar fi de aproximativ 15 zile. Celula sintetizează matricea osoasă formată din colagen de tip I şi proteoglicani. Matricea nou formată nu este calcificată. Ea se numeşte osteoid sau preos. Un osteoblast activ sintetizează în jur de 1500 μm^3 de matrice. Procesul de mineralizare a osului este incomplet înţeles. El începe la 10-15 zile după formarea osteoidului şi rapid se depun aproximativ 70% din cantitatea totală de minerale. Depunerea restului de 30% poate dura câteva luni. Când osteoidul s-a format, osteoblastul se închistează într-o lacună devenind osteocit. Osteoblastul în perioada activă secretă o mare cantitate de fosfatază alcalină. Activitatea acestei celule este stimulată de o serie de factori de provenienţă celulară locală (factori de creştere, somatomedine etc.).

Osteocitele sunt celule mature încapsulate în os mineralizat. Prelungirile lor, care sunt în contact cu ale altor celule, sunt plasate în canalele de legătură care există între diversele alveole ce găzduiesc osteocitele. Se asigură astfel o comunicare între celule şi între celule şi capilarele sanguine. Deşi s-a considerat că osteocitele sunt celule inactive, este dovedit că, în condiţii de stimulare cu parathormon sau în stări de hipocalcemie, ele produc osteoliza utilă refacerii nivelului calcemiei. Osteocitele au o durata de viaţă variabilă, de la câteva zile în epifiza osoasă la câteva luni în osul haversian.

Osteoclaştii sunt celule foarte mari, ramificate, ce pot avea până la 60-100 nuclee. Celulele sunt la suprafaţa osului în aşa-zisele lacune Howship

(fig. 1.3). Suprafaţa de contact cu osul este dantelată. Aici are loc resorbţia osului care se produce întâi printr-o demineralizare locală urmare a secreţiei de acizi organici şi apoi printr-o digestie extracelulară a matricei produsă în principal prin colagenază şi fosfatază acidă. Se consideră că osteoclaştii nu aparţin liniilor celulare specifice ţesutului conjunctiv, ci sunt derivate ale sistemului monocit-macrofag.

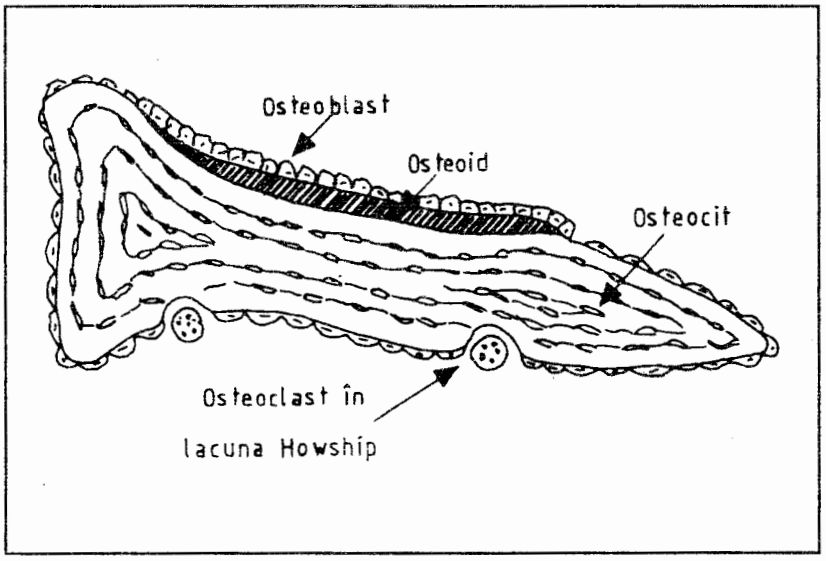


Fig. 1.3 Travee osoase ale unui os trabecular
(modificat după 9)

Matricea organică a osului (**osteoidul**) este compusă din fibre de colagen de tip I (90 - 95%) şi dintr-o substanţă fundamentală amorfă care conţine glicozaminoglicani şi o serie de proteine derivate din ser (albumina), osteocalcină, osteonectină, proteoglicani, fosfoproteine, sialoproteine. În lungul fibrelor de colagen se găsesc cristale de hidroxiapatită [Ca_{10} $(PO_4)_6$ $(OH)_2$] ce oferă duritate şi rezistenţă osului. În afară de ioni de Ca şi P, faza minerală mai conţine bicarbonat, citrat, ioni de Mg, K, şi de Na. Orientarea fibrelor de colagen ca şi distribuţia fazei minerale se face după direcţii dictate de solicitarea mecanică.

Periosteum este o pătură de ţesut conjunctiv foarte fibros care are o dispoziţie periferică. Din el pătrund în os fibre de ţesut conjunctiv prin care se creează aderenţa. Este bogat în celule care au o morfologie de fibroblast şi care se pot diferenţia în osteoblast cu rol în reparaţia şi creşterea osului. Periosteum se continuă cu pericondru, stratul similar de ţesut conjunctiv care acoperă cartilajul.

Endosteum are aceeaşi compoziţie cu periosteumul dar are o structură mai subţire. El reprezintă graniţa între ţesutul osos şi cavitatea medulară ocupată de măduva osoasă.

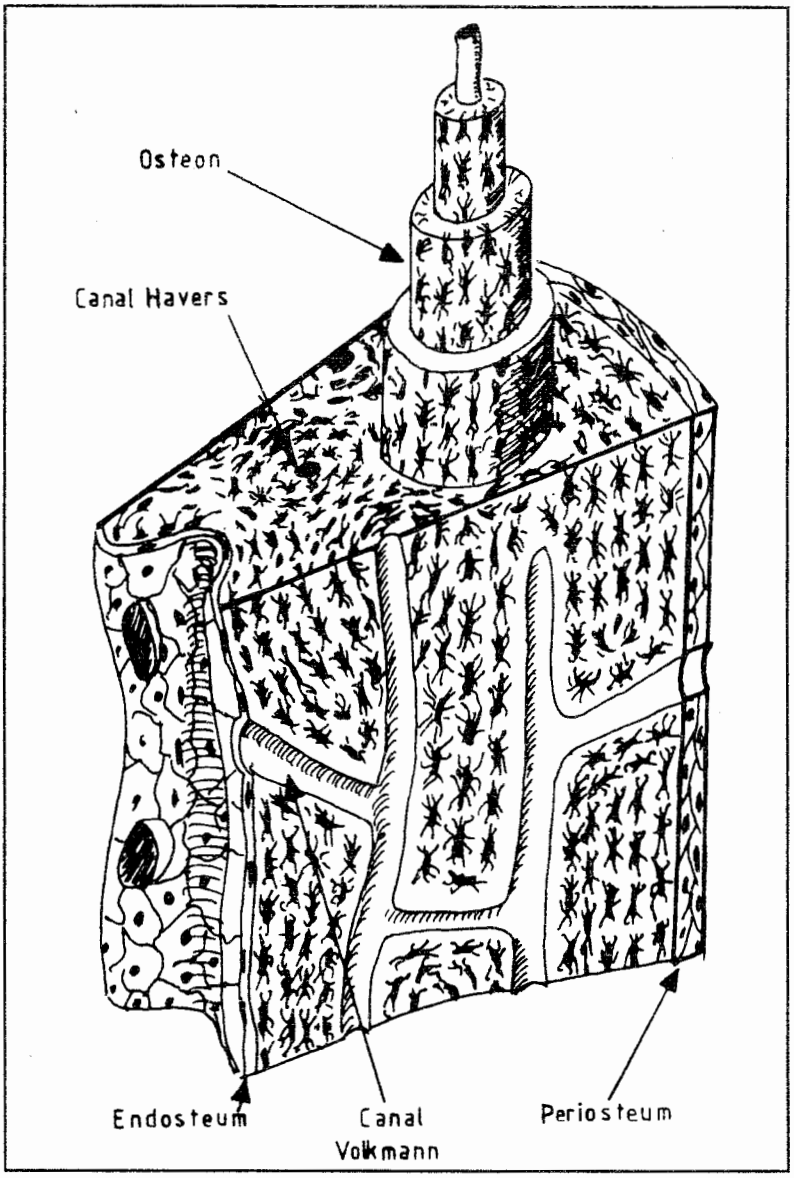


Fig. 1.4 Diafiza de os lung
(modificat după 8)

Osul este de două tipuri: compact şi spongios, tipuri care se deosebesc între ele prin proporţia şi distribuţia aceloraşi elemente structurale.

Osul compact sau **haversian** este întâlnit în diafiza oaselor lungi şi în corticala oaselor mici. Unitatea sa morfofuncţională este osteonul care este centrat de un canal longitudinal întins pe toată lungimea osului denumit canal Havers. Între diversele canale Havers se găsesc alte canale orientate oblic transversal faţă de primele (canale Volkman). Se formează astfel o reţea tubulară ce găzduieşte un ţesut conjunctiv lax, bogat vascularizat prin care se asigură irigaţia osului. Canalul Havers este înconjurat de 10-15 lamele concentrice în care fibrele de colagen constituente sunt dispuse paralel. Fibrele diverselor lamele au însă angulaţii diferite. În lamele se găsesc alveole sau lacune osoase care au contacte canaliculare cu alte lacune, cele interne comunicând cu canalul Havers. În lacune se găsesc osteocite. Canalele Volkman nu sunt înconjurate de lamele osoase (fig. 1.4).

Osul spongios sau **trabecular** este distribuit în epifiza oaselor lungi, în zona centrală a oaselor mici şi între tablele osoase plate. Trabeculele osului spongios au orientări dictate de solicitările mecanice. În spaţiile intertrabeculare se găseşte măduva osoasă iar în lamelele trabeculelor se găsesc osteocite.

Procesul de formare a osului se produce în două moduri: osificare membranoasă (desmală) şi condrală (encondrală). Ţesutul osos primar care apare iniţial este înlocuit rapid de ţesut osos definitiv. Osificarea intramembranoasă se realizează prin apariţia unor nuclee de osificare în foiţa conjunctivă mezenchimală, centre în care osul este format de osteoblaşti proveniţi din fibroblaşti. Acestea se măresc continuu şi confluează cu cele vecine. Pătrunderea de vase sanguine individualizează cele două table osoase între care se află maduva hematopoietică. Acest tip de osificare se întâlneşte la oasele craniului şi la unele oase ale feţei. Osificarea encondrală sau intracartilaginoasă este caracteristică oaselor lungi. În timpul perioadelor embrionară şi fetală are loc apariţia de centri primari de osificare în diafizele cartilaginoase. În copilărie şi în adolescenţă apar centrii secundari cu topografie epifizară. În zona diafizară a modelului cartilaginos al viitorului os apare periferic o cămaşă de ţesut osos periostic care înlocuieşte pericondrul. La scurt timp se formează centrul primar de osificare diafizară ce iniţiază formarea osului subperiostal. În zona mijlocie a periostului, un mugure vasculoconjunctiv penetrează în interiorul viitorului os. Cu această ocazie sunt aduse o serie de celule care se convertesc în osteoblaşti care secretă fibrile şi substanţa fundamentală ce ulterior se impregnează mineral. Apoi osul primar suferă o dezvoltare atât în lungime cât şi în grosime. Centrii secundari de osificare apar de obicei după naştere. Ei au o localizare epifizară. Şi aici ca şi în diafiză are loc mai întâi o dezintegrare a ţesutului cartilaginos şi apoi apariţia osului. Astfel creşterea în lungime a oaselor este dependentă de proliferarea celulelor cartilajului, iar creşterea în lăţime şi grosime se realizează prin formarea de os la suprafaţa periostală şi rezorbţie la suprafaţa endostală la o rată inferioară. Cartilajul de

creştere restantă a ţesutului cartilaginos, plasat între diafiză şi epifiză, dispare în jurul vârstei de 20 de ani, până atunci mediind creşterea în lungime a osului.

Imediat după formare, osul este supus unui proces de remodelare. El constă în resorbţii care se produc în anumite zone şi depuneri în altele. Această remodelare este expresia unei activităţi de resorbţie şi sinteză desfăşurată de osteoclaşti şi osteoblaşti, proces prin care osul este supus unei permanente reînnoiri. Între procesele de liză şi sinteză de os se pot crea dezechilibre, cum se întâmplă în osteoporoză.

Procesul de osteogeneză este puternic influenţat de factori hormonali şi vitaminici. Vitamina D joacă rol mai ales prin influenţele pe care le are asupra metabolismului fosfocalcic; vitamina C intervine în formarea fibrelor din matricea osoasă; vitamina A modulează relaţiile între osteoblaşti şi osteoclaşti. Parathormonul stimulează resorbţia osului, deşi osteoclaştii nu au receptori specifici pentru hormonul paratiroidian. Calcitonina inhibă resorbţia osului prin influenţe directe asupra osteoclaştilor. Hormonul somatotrop stimulează creşterea în lungime a osului prin influenţa ce o are asupra condrocitelor din cartilajul de creştere. Hormonii sexuali (androgeni sau estrogeni) induc osificarea cartilajului de creştere oprind dezvoltarea în lungime a osului.

METABOLISMUL FOSFOCALCIC

Acest metabolism, care este esenţial pentru structura şi rezistenţa osului, se găseşte în principal sub controlul a trei elemente (parathormonul, calcitonina, vitamina D) care acţionează pe trei receptori (intestin, rinichi, os), controlând astfel intrările, eliminările şi fixarea calciului şi fosforului.

Parathormonul acţionează asupra osului activând osteoclastele. Prin aceasta accelerează resorbţia osoasă şi eliberarea calciului. Liza osoasă este însoţită de creşterea formării de os nou prin multiplicarea osteoblaştilor, dar numărul acestora rămâne mai mic ca al osteoclaştilor. Excesul de parathormon induce o scădere a masei osoase cu creşterea calcemiei, a valorii fosfatazei alcaline serice (martor al activităţii osteoblastice) şi a hidroxiprolinei urinare.

Deşi parathormonul induce creşterea reabsorbţiei calciului la tubul renal, calciuria rămâne ridicată în cazul hipersecreţiei hormonale, el crescând în fapt fracţia filtrată a calciului. Scade reabsorbţia fosfatului producând hipofosfatemie, scădere ce induce activarea vitaminei D.

Parathormonul nu are acţiune directă pe intestin. Prin activarea vitaminei D, favorizează însă absorbţia intestinală.

Secreţia de parathormon este reglată de nivelul calcemiei.

Vitamina D este activată în două trepte. Prima activare are loc în ficat prin hidroxilare [vit. D în 25-(OH)-vit.D]. A doua activare are loc în rinichi [25-(OH)-

vit.D în 1,25-$(OH)_2$-vit.D], proces stimulat de scăderea fosfaţilor la nivelul celulei tubulare proximale, secundare hipersecreţiei de parathormon.

1,25-$(OH)_2$-vit.D stimulează absorbţia intestinală de calciu şi fosfor, stimulează puternic resorbţia osteoclastică a osului.

Calcitonina se opune acţiunii osoase a parathormonului, inhibând osteoclaştii, induce scăderea calcemiei şi diminuează reabsorbţia renală a fosfaţilor (ca şi parathormonul).

În concluzie, parathormonul creşte calcemia (prin acţiune directă osoasă, renală şi indirectă digestivă) şi scade fosfatemia (acţiune directă renală). Calcitonina scade calcemia. Vitamina D creşte calciul şi fosforul seric.

Elementele de reper ale metabolismului fosfocalcic sunt: valoarea calcemiei, a calciuriei, a fosfatemiei, a fosfaturiei, a hidroxiprolinei urinare şi a fosfatazei alcaline.

ARTICULAŢII

Articulaţiile pot fi împărţite după gradul de mobilitate şi structura anatomică în două tipuri principale: diartroze sau articulaţii sinoviale în care se produc mişcări ample şi sinartroze în care mişcările sunt foarte limitate sau absente. La rândul lor sinartrozele se împart în 4 subtipuri:

— simfize, articulaţii care conţin un disc fibrocartilaginos între extremităţile oaselor, ce sunt fixate prin ligamente ferme;

— sincondroze în care oasele sunt unite prin cartilaj hialin şi în care mobilitatea este limitată (articulaţiile manubrio şi costosternale);

— sindesmoze în care oasele sunt unite prin ligamente fibroase fără cartilaj (articulaţia distală tibio-peronieră);

— sinostoze în care oasele sunt unite ferm între ele prin ţesut conjunctiv dens şi prin punţi osoase şi care nu permit nici un fel de mişcare (articulaţiile între oasele capului).

ARTICULAŢIA DIARTRODIALĂ

Extremităţile oaselor care formează o articulaţie diartrodială sunt acoperite de cartilaj hialin. Articulaţia este înconjurată de o capsulă care este formată dintr-un strat extern fibros şi unul intern sinovial. Unele articulaţii (radiocarpiană, sternoclaviculară, genunchi) conţin meniscuri fibrocartilaginoase intraarticulare ce ajută la menţinerea stabilităţii şi la adaptarea extremităţilor osoase. Periferic aceste meniscuri sunt ataşate capsulei articulare şi ligamentelor de întărire a

acesteia. Elementele care participă la o bună mecanică articulară sunt cartilajul, sinoviala şi lichidul sinovial.

Cartilajul de tip hialin este elastic, compresibil şi deformabil. Aceste proprietăţi sunt urmarea unei mari hidrofilii a proteoglicanilor structurali care la presiune elimină în mediu apa şi electroliţii, iar la relaxare o reabsoarbe ca un burete. Prin acest mecanism se asigură în acelaşi timp şi hrana condrocitelor.

Sinoviala tapetează toată articulaţia cu excepţia cartilajului. Ea înconjoară marginile cartilajului articular şi se fixează pe os care în acest loc este lipsit de periost. Sinoviala formează multiple falduri periferice care fac ca mişcările ample să se producă fără deteriorări tisulare. Sinoviala este compusă din 1-3 straturi de celule denumite sinoviocite. Ele sunt lipsite de membrana bazală. Acest caracter particular explică în mare măsură proliferarea lor necontrolată în poliartrita reumatoidă. Celulele sinoviale sunt de două tipuri: A şi B. Tipul A (denumit şi M de la Macrophage-like), mai numeros, are o bogată reprezentare a organitelor celulare care sunt active, sugerând proprietăţi de fagocitoză. Tipul B (denumit şi F de la Fibroblast-like) are un reticul endoplasmatic abundent. El este implicat în sinteza hialuronatului din lichidul sinovial. Ţesutul conjunctiv subsinovial în care se găsesc fibroblaşti, mastocite, fibre de colagen (I şi III) şi ţesut adipos au o reţea bogată de capilare sanguine şi venule, vase limfatice şi terminaţii nervoase.

Lichidul sinovial este un transudat plasmatic bogat în hialuronat secretat de sinoviocitele B. El conţine maximum 200 elemente/mm^3 care în majoritate sunt mononucleare provenite din sinovială. Rolul său major este de lubrefiere a suprafeţelor articulare şi de asigurare a hranei cartilajului hialin care este avascular. În artrită, numărul şi raportul celulelor, ca şi caracterele biochimice ale lichidului articular se modifică.

Stabilitatea articulară este dată de structuri ale ţesutului conjunctiv (capsulă, tendoane, ligamente) şi de centurile musculare. În acelaşi timp acestea permit o mobilitate articulară în anumite planuri şi limitează amplitudinea mişcărilor.

Mişcările în articulaţiile diartrodiale se fac cu uşurinţă datorită unor coeficienţi de frecare foarte scăzuţi. Acest fapt este posibil deoarece suprafeţele cartilajului articular sunt foarte netede şi sunt acoperite de glicoproteine ce interacţionează cu suprafaţa lui formând o peliculă cu proprietăţi lubrifiante. În plus lichidul sinovial aduce un supliment de onctuozitate prin acidul hialuronic.

BIBLIOGRAFIE

1. Bole G.G.- Proteoglyicans - in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed -Cohen, Bennett (Eds) Grune & Stratton 1986 p.49
2. Fassebender H.G.-Normal and pathologic synovial tissue-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen,Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.36

3. Fox R.I, Lotz M, Carson D.A.-Structure and function of Synoviocytes-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)- Lea & Febiger 1989, p.273
4. Gay S., Frank X.- Colagen biochemistry - in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed- Cohen, Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.43
5. Hang A.H. - Connective tissue- in „Textbook of rheumatology"1st Ed-Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds)-Saunders 1981 p.221
6. HasselbacherP.-Joints: normal structure and function-in „Textbook of internal medicine" 1st Ed-Kelley (Ed)-Lippincott 1989 p.968
7. Jimenez S.A.-The connective tissue: structure, function and metabolism-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (ED)-Arthritis Foundation 1988 p.6
8. Junqueira L.C., Carneiro J.-Connective tissue- in „Basic Histology"-Lange Medical Publications 1980 p.89
9. Kaplan F.S. - Osteoporosis-in „Clinical Symposia" CIBA-GEIGY 1987/39/1 p.5
10. Mankin H.J, Radin E.- Structure and function oj joints-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)- Lea & Febiger 1989, p.189
11. Prockop D.J, Pihlajeniemi T.-Collagen in normal and diseased connective tissue-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989, p.222
12. Rosenberg L.-Structure and function of proteoglycans-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989, p.240
13. Schwartz E.R.-Chondrocyte structure and function-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.289
14. Simkin P.A.-Synovial phisiology-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea &Febiger 1989, p.207
15. Simon S.R.- Biomechanics of joints-in „Textbook of rheumatology" 1st Ed-Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds)-Saunders 1981 p.277
16. Sledge C.B.-Formation and rezorbtion of bone-in „Textbook of rheumatology" 1st Ed-Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds)- Saunders 1981 p.277

2 EXAMENUL CLINIC AL BOLNAVULUI REUMATIC

În diagnosticarea unei suferințe reumatice, examenul clinic general ca și cel de strictă specialitate au în egală măsură un rol determinant. În anamneza bolnavului se identifică o serie de simptome care se întâlnesc cu o mare frecvență. Între acestea se înscriu durerea, redoarea articulară, tumefierea, astenia musculară și reducerea capacității funcționale.

Durerea musculoscheletică este cel mai frecvent simptom întâlnit în practica reumatologică. Este important de știut dacă durerea interesează una sau mai multe articulații, felul debutului (acut sau cronic), durata durerii, intensitatea, cu variația în timpul unei zile, iradierea, migrarea, factori de agravare sau de ameliorare, caracterul durerii.

Redoarea articulară poate fi fără relație cu durerea. Ea are o durată variabilă (minute sau ore) și este de obicei matinală. O explicație este creșterea frecării intraarticulare ca urmare a degradării suprafeței netede cartilaginoase. Durează minute în bolile degenerative și ore în cele inflamatoare cronice. Poate reprezenta un criteriu de urmărire a eficacității tratamentului.

Tumefierea este relatată de toți bolnavii cu excepția celor cu reumatism psihogen. Ea se poate însoți de durere, parestezii, căldură sau roșeață a articulației. Poate dura ore (reumatismul palindromic) sau perioade lungi de timp.

Bolnavul reumatic mai poate relata oboseală și slăbiciune, cu pierderea funcției specifice unor articulații, de exemplu incapacitatea de a ține un obiect în mâna.

Cunoașterea medicației folosite anterior, cu efectele ei secundare, potențiale sau deja exprimate, este importantă atât pentru diagnostic cât și pentru stabilirea atitudinii ulterioare.

Anamneza, în funcție de caz, trebuie completată cu identificarea simptomelor caracteristice altor aparate (leziuni cutanate, simptome neurologice, digestive, respiratorii etc.). Cunoașterea trecutului patologic al bolnavului, ca și prezența unor afecțiuni la membrii familiei, ajută uneori considerabil la stabilirea diagnosticului.

Deși examenul clinic trebuie să fie centrat pe sistemul musculoscheletic, o examinare completă este obligatorie pentru stabilirea diagnosticului.

Examenul tegumentelor poate descoperi alopecie difuză sau insulară (întâlnită în lupusul eritematos sistemic), leziuni de psoriazis pe pielea capului, la coate, genunchi etc, eritem facial sau al tegumentelor expuse la soare (lupus eritematos sistemic), edem și/sau eritem violaceu periorbitar (polimiozită), telangiec-

tazii periunghiale (polimiozită), modificări de consistență (sclerodermie), ulcerații ale pielii organelor genitale externe la bărbat (Behçet), noduli subcutani (poliartrita reumatoidă, gută) etc.

Examinarea ochilor poate arăta uscăciunea conjunctivelor (sindrom Sjögren), irită, uveită (boli HLA B27 pozitive), modificări ale fundului de ochi (vasculite).

Mucoasele pot prezenta ulcerații (vasculite, Behçet, lupus) sau pot fi uscate (mucoasa orală în sclerodermie).

Adenopatia, spleno și/sau hepatomegalia se pot întâlni în mai multe boli reumatice, mai ales cele cu patogenie imună.

La controlul aparatului respirator se pot identifica semne de serozită (lupus, poliartrita reumatoidă), de neoplazii (sindrom reumatoid paraneoplazic).

Examenul clinic poate evidenția și semne de polinevrită (vasculite) sau de suferință a sistemului nervos central (vasculite, lupus).

Pierderea ponderală prealabilă sau simultană apariției unei suferințe reumatice obligă la cercetari în scopul găsirii unei eventuale neoplazii cu localizare încă neștiută.

În ceea ce privește examenul articulațiilor, trebuie urmărită existența urmatoarelor elemente clinice:

— tumefiere (vizual sau palpatoriu) produsă în principal prin acumulare de lichid sau proliferare sinovială, prin tumefieri ale structurilor periarticulare (noduli, tofi, ganglioni) sau prin hipertrofii ale structurilor osoase;

— căldură locală (palpare comparată a articulatiilor simetrice);

— durere la presiune a întregii articulații sau numai a unor zone articulare;

— deformare osteoarticulară produsă prin distrucții ligamentare, măriri osoase, subluxații, contracturi musculare etc.;

— limitarea mișcărilor prin cauze intraarticulare (distrugere de cartilaj articular, cu prezența facultativă de corpi străini intraarticulari (osteofite hipertrofice, sinovite proliferative sau bogat exsudative etc.) sau prin cauze extraarticulare (scurtări tendinoase, capsulite retractile, spasme musculare); limitarea mișcărilor poate fi măsurată și apreciată obiectiv în evoluția bolii. Aprecierea mișcărilor pasive este mai sugestivă pentru patologia articulară decât observarea celor active. Prin imobilizări articulare prelungite se poate ajunge la semianchiloze fără însă a fi vorba de o suferință reumatică. În foarte rare cazuri se poate întâlni o hipermobilitate printr-o elasticitate crescută a structurilor paraarticulare (sindrom Ehlers - Danlos);

— crepitațiile de obicei indică o patologie articulară sau tenosinovială; crepitațiile fine sunt date de frecarea suprafețelor ce prezintă eroziuni superficiale ale cartilajului și țesut de granulație, iar cele groase sunt produse de modificări profunde ale structurii cartilajului; crepitațiile trebuie deosebite de „pocnetele

articulare" voluntare sau nu, provocate de modificări de presiune intraarticulară în timpul mişcărilor;

— instabilitate articulară cu mişcări posibile în alte planuri decât cele fiziologice;

— scăderea forţei musculare cu urmări pe fiziologia normală a fiecărei articulaţii, de exemplu scăderea forţei de prindere, cu scăparea obiectelor din mână.

La examenul clinic obiectiv al fiecărei articulaţii în parte se apreciază toate cele de mai sus.

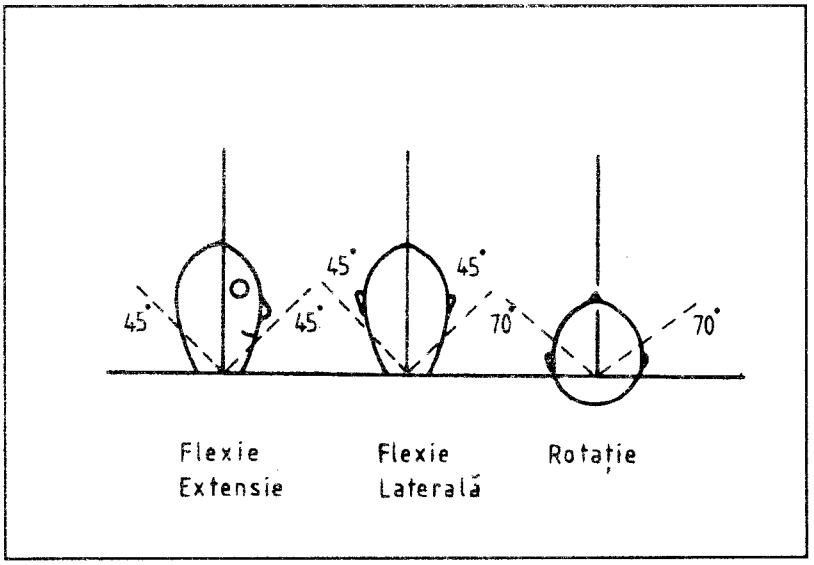


Fig. 2.1 Mişcările coloanei cervicale
(modificat după 4)

Coloana vertebrală trebuie privită ca un întreg şi apoi trebuie examinat fiecare segment al său în parte. În poziţie ortostatică are o proiecţie rectilinie pe planul frontal. În plan sagital i se identifică curburi fiziologice (lordoza cervicală, cifoză toracală, lordoza lombară). Segmentul cervical al coloanei vertebrale este cel mai mobil, permiţând o anteflexie de 45° o extensie de 45-60°, o rotaţie de 60-80° şi o flexie laterală de 45°. În mişcarea de rotaţie sunt interesate cel mai mult articulaţiile între C1 şi C2 iar flexia laterală solicită mai ales vertebrele inferioare ale segmentului cervical (fig. 2.1). Mobilitatea coloanei vertebrale toracale se explorează direct în plan frontal (flexie laterală a trunchiului), prin aprecierea mişcărilor de torsiune cu şoldul fixat şi indirect prin măsurarea expansiunii cutiei toracice între expir forţat şi inspir forţat (diferenţa normală între circumferinţe este de peste 5 cm). La coloana vertebrală lombară se

cercetează păstrarea, ştergerea sau accentuarea lordozei ca şi mobilitatea în această zonă care se apreciază prin testul Schober (fig. 2.2). Distanţa dintre doua puncte marcate pe coloana vertebrală, unul inferior (la linia bicretă) şi altul superior (la 10 cm distanţă) creşte cu cel puţin 5 cm atunci când subiectul trece din poziţie ortostatică într-una de anteflexie forţată. Articulaţia sacroiliacă are o mobilitate foarte redusă. Sensibilitatea dureroasă la mişcările minime poate fi testată prin apăsarea pe cele doua spine iliace anterosuperioare, bolnavul stând în decubit dorsal.

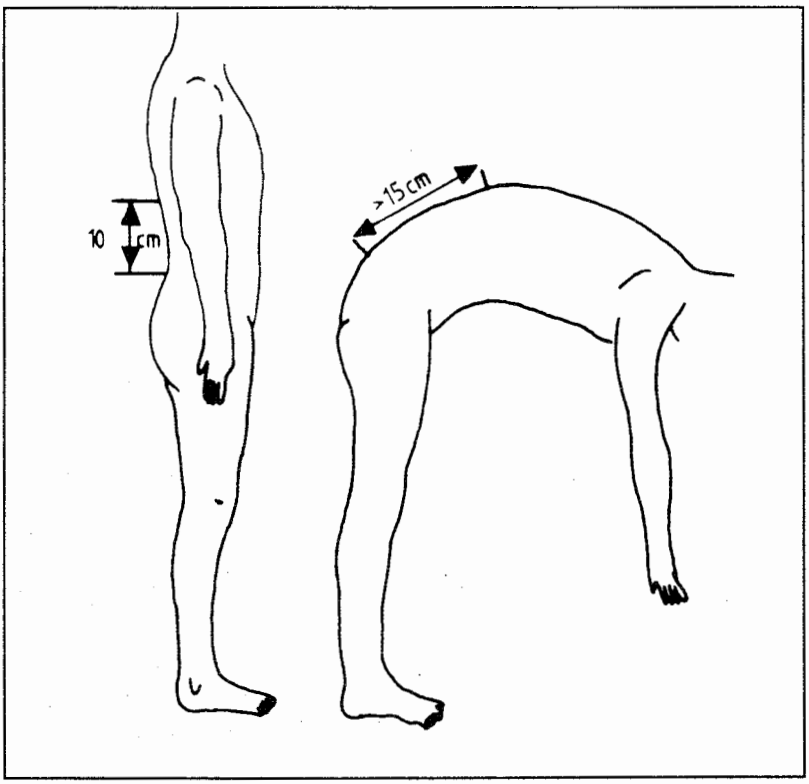


Fig. 2.2 Ţesutul Schober
(modificat după 1)

Articulaţia umărului are cea mai mare mobilitate. Mişcările posibile în această articulaţie sunt variate şi ele sunt explorate în mod pasiv şi activ, diferenţiindu-se astfel parţial o suferinţă a părţilor moi periarticulare de cele articulare. Mişcările posibil de efectuat în umăr sunt de flexie, extensie, abducţie, adducţie, circumducţie (fig. 2.3). Prin ridicarea braţelor deasupra capului, lipind palmele, se apreciază atât mobilitatea articulară cât şi forţa musculară.

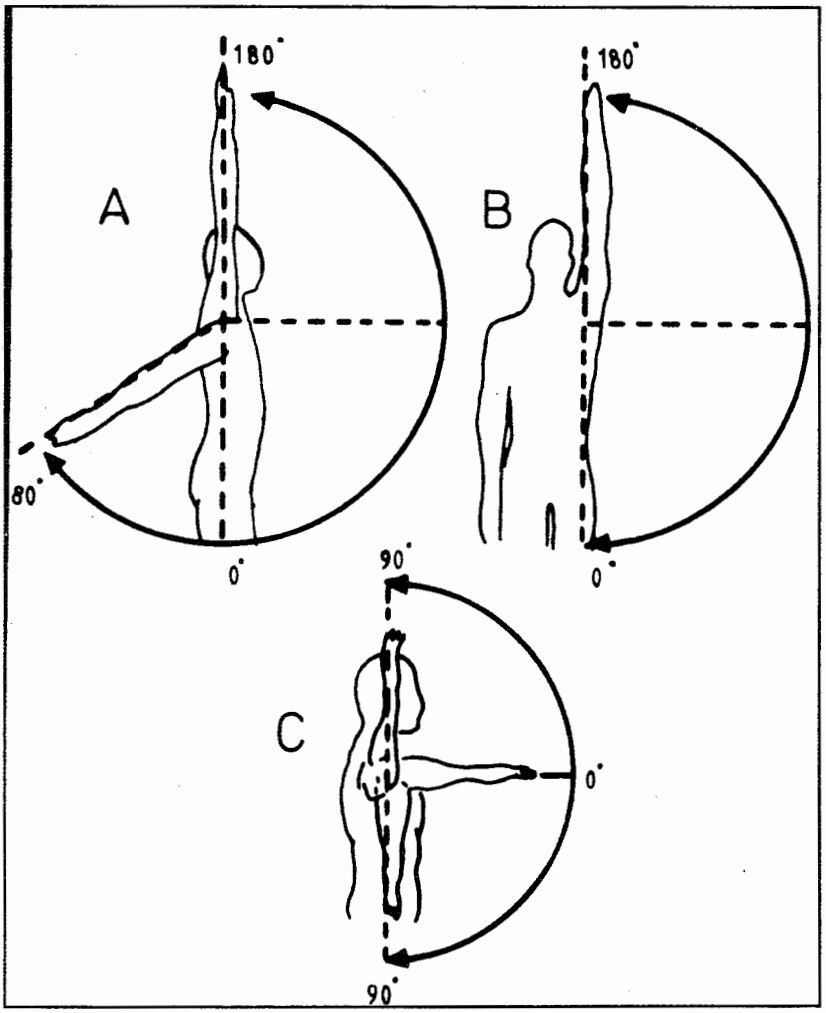


Fig. 2.3. Mişcările în articulaţia umărului
(modificat după 2)

În articulaţia cotului se pot face mişcări de flexie şi de extensie, de pronaţie şi de supinaţie (fig. 2.4). Prin palpare se pot izola diferite zone dureroase ca epicondilii, bursa olecraniană şi articulaţia propriu-zisă.

Interesarea mişcărilor mâinii (fig. 2.5) ilustrează suferinţa articulaţiei pumnului. O atenţie deosebită trebuie acordată sensibilităţii apofizei stiloide ulnare. De asemenea în unele cazuri se percută ligamentul transvers al carpului (se-

mnul lui Tinel). Dacă apar parestezii în degete, aceasta semnifică suferința locală cu compresie a nervului median în tunelul carpian.

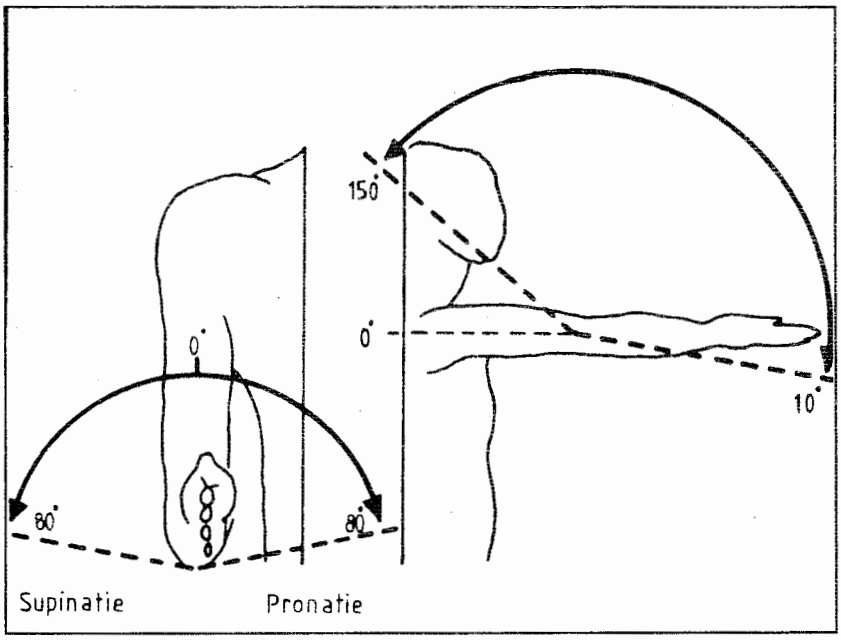


Fig. 2.4 Mișcările în articulația cotului
(modificat după 2)

Pe fața dorsală a mâinii pot fi observate uneori chiste sinoviale pe tendoanele mușchilor extensori ai degetelor.

La degete trebuie evaluat aspectul și mobilitatea articulațiilor interfalangiene și metacarpofalangiene, sensibilitatea la palpare ca și aspectul unghiilor și al zonei periunghiale.

Pentru examinarea articulației șoldului se observă mersul, se măsoară cele doua membre inferioare, se apreciază simetria celor două fese și a celor două coapse, se măsoară mișcările posibile în articulație (flexie, extensie, abducție, adducție, rotație internă și externă) (fig. 2.6). În plus se apreciază sensibilitatea burselor trochanteriană (mișcări de rotație internă și flexie dureroase), ileopectinee (adducția cu flexie a coapsei ca și flexia sau extensia forțată sunt dureroase), ischiogluteală (poziția șezândă provoacă durere).

În articulația genunchiului mișcările se desfășoară într-un singur plan și sunt flexie și extensie (fig. 2.7). Se apreciază în plus orientarea gambei față de coapsă, putându-se observa o angulație laterală (genu varum) sau medială (genu valgum). La genunchi se identifică cel mai bine prezența de lichid sinovial, fie

prin simpla inspecție dacă este o cantitate mare, fie prin căutarea flotării rotulei cu sau fără comprimarea fundurilor de sac sinoviale laterale. Este nevoie de asemenea de palparea spațiului popliteu pentru găsirea unor eventuale chiste. Se mai are în vedere posibilitatea afectării burselor prepatelară, infrapatelară, anserină, a căror inflamație poate simula orice altă suferință a genunchiului.

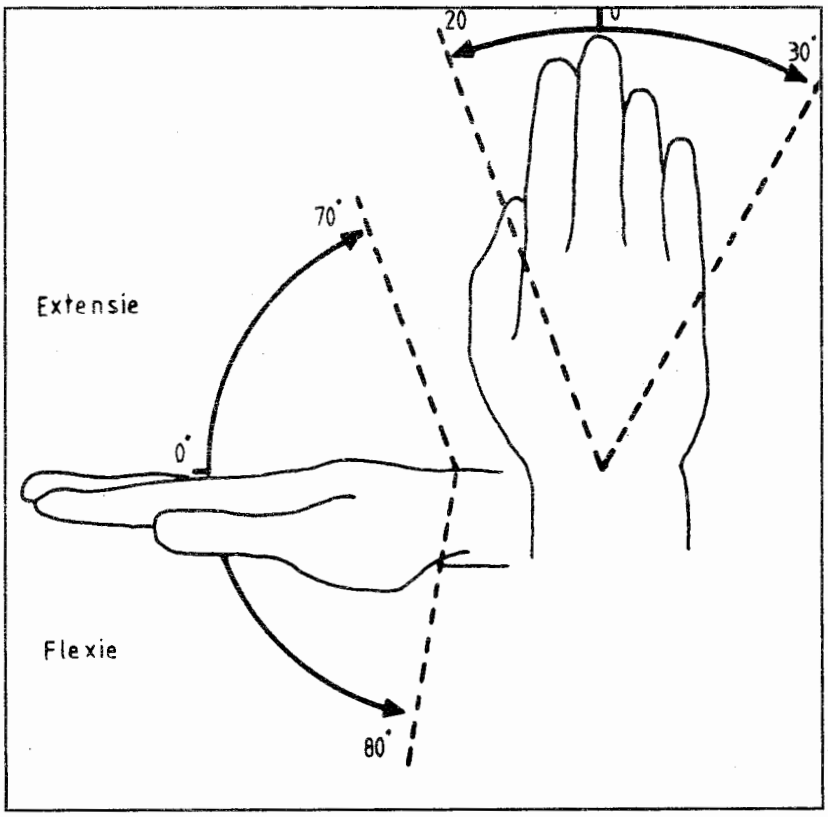


Fig. 2.5 Mișcările mâinii
(modificat după 2)

Examinarea gleznei se face prin cercetarea mișcărilor active și pasive posibile în articulație (fig. 2.8).

La picior examenul clinic vizează observarea boltei plantare, sensibilitatea articulațiilor metatarsofalangine, orientarea și forma degetelor, ca și palparea plantei mai ales în zona de inserție a tendonului achillian.

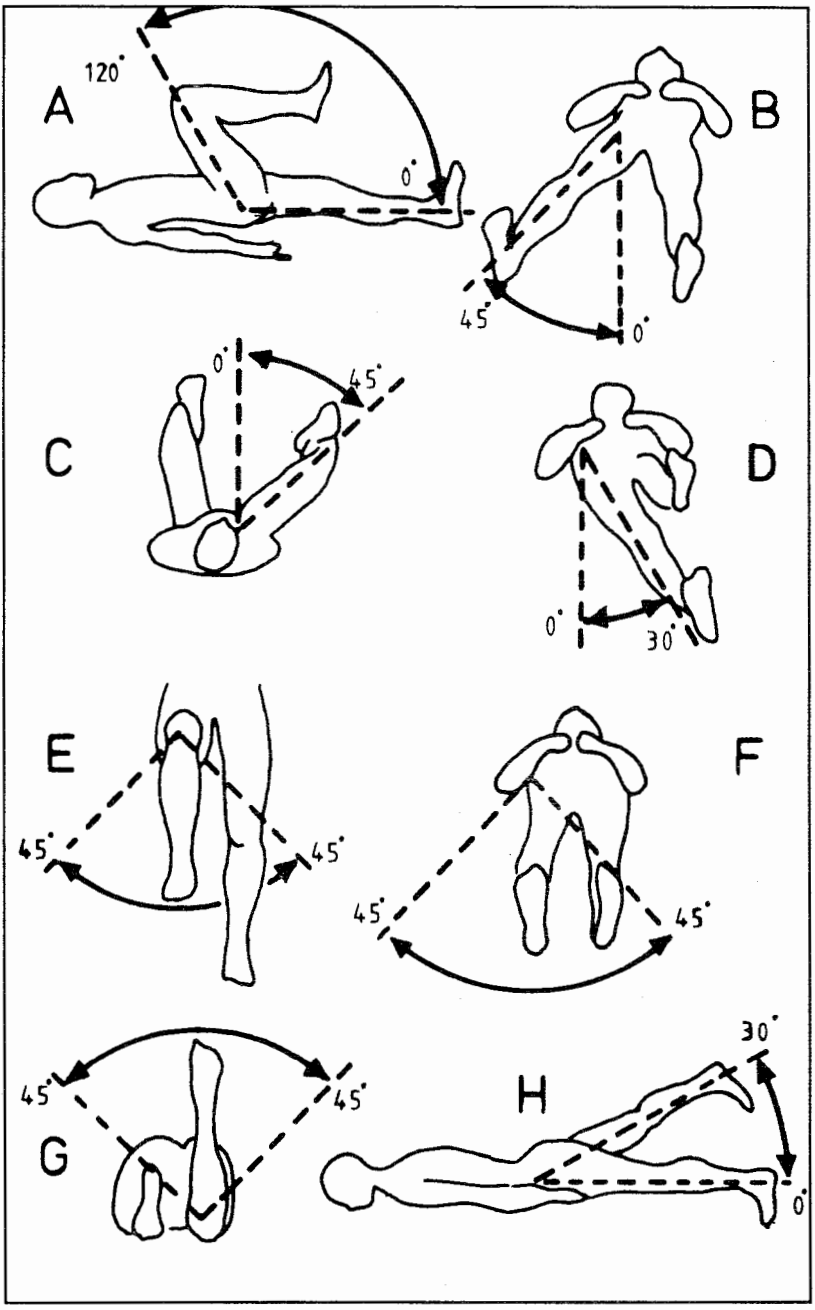


Fig. 2.6 Mişcările articulaţiei şoldului
(modificat după 2)

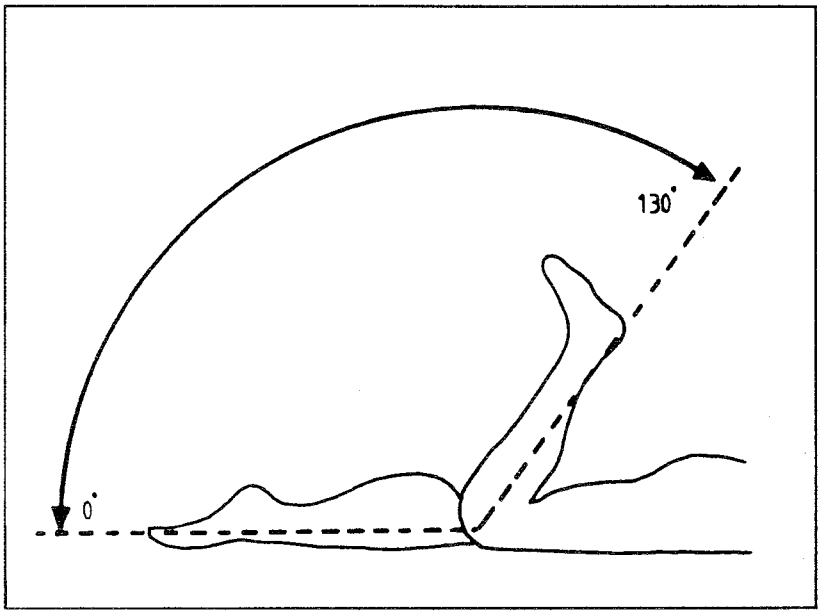


Fig. 2.7 Mişcările articulaţiei genunchiului
(modificat după 2)

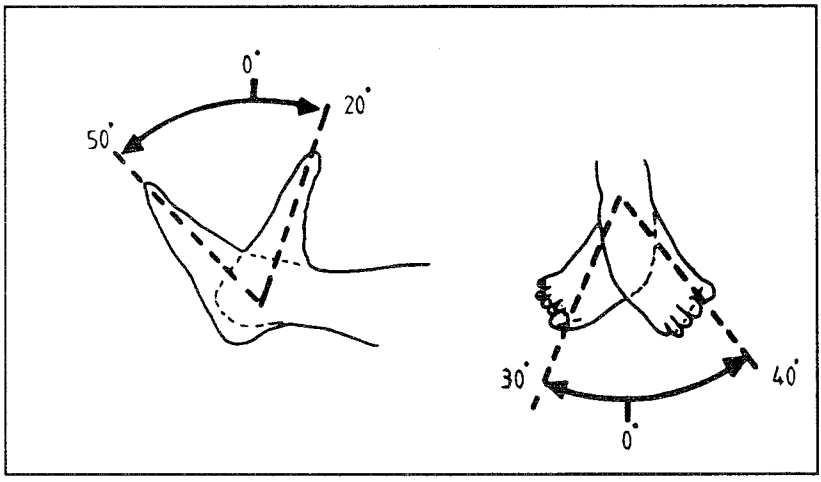


Fig. 2.8 Mişcările în articulaţia gleznei
(modificat după 4)

BIBLIOGRAFIE

1. Agudelo C, Wise C.M.-Evaluation of the patient with symptoms of rheumatic disease-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher(ED)-Arthritis Foundation 1987 p.51
2. Avouac B, Schaeffer A.-Semiologie rhumatologique-in „Semiologie medicale" 2eme Ed-Castaigne, Godeau, Lejonc, Schaeffer (Eds)-Sandoz Editions 1989 p.162
3. Convery F.R.Convery M.M,-Examination of the joints-in „Textbook of rheumatology" 1st Ed-Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds)-Saunders 1981 p.359
4. Katz W.-Clinical evaluation of rheumatic diseases-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz(Ed)-Lippincott 1990 p.6
5. McCarty D.J.-Differential diagnosis of arthritis; analysis of signs and symptoms-in „Arthritis and allied conditions" 10th Ed- McCarty (Ed)-Lea & Ftebiger 1985 p.40

3 INVESTIGAŢII PARACLINICE

Între explorările care sprijină sau tranşează un diagnostic reumatologic se numără: analiza lichidului sinovial, artroscopia, examenul histologic (sinovială, piele, vas, ganglion, fascie etc.), radiografia osteoarticulară şi explorări înrudite (artrografia, tomografie computerizată, rezonanţă magnetică), investigaţii izotopice, cercetări sanguine.

ANALIZA LICHIDULUI SINOVIAL

Lichidul sinovial se extrage prin puncţie, care se efectuează în condiţii de asepsie, cu un ac gros, după o prealabilă anestezie locală, folosind cea mai scurtă cale de acces între tegument şi sinovială, cu evitarea vaselor sanguine şi a nervilor. Pentru examen sunt necesari 1-5 ml lichid sinovial care este apreciat macroscopic, microscopic, chimic, bacteriologic, imunologic. În mod normal lichidul sinovial este limpede, clar, vâscos, de culoare galben deschis şi nu coagulează. În mare parte el este un dializat plasmatic la care se adaugă acid hialuronic produs de celulele sinoviale şi care se află în concentraţie de 0,3 g/dl. Are o celularitate redusă până la 200 celule/mm^3 chiar în prezenţa unei leucocitoze sanguine. În lichidul normal predomină mononuclearele şi în general nu se găsesc hematii. Concentraţia de proteine este în jur de 1,8 g/dl. Recoltarea lui în scop diagnostic se face în mai multe eprubete curate sau sterile, cu sau fără heparină sau oxalat, în funcţie de examenul vizat.

Viscozitatea lichidului creşte cu concentraţia acidului hialuronic sau odată cu creşterea numărului de leucocite. Dacă prin lichidul dintr-o eprubetă nu se pot citi litere de ziar se consideră că lichidul este tulbure, situaţie care sugerează un proces inflamator cu celule multe sau cu fibrină multă. Uneori în lichidul sinovial inflamator se găsesc mici corpi („rice bodies"), rezultat al detaşării de fragmente din panusul sinovial. Sinovita vilonodulară produce un lichid de culoare maronie, depunerile de apatită sau guta determină o culoare albicioasă atunci când lichidul conţine a cantitate mare de cristale.

Testul cheagului de mucină se realizează prin punerea câtorva picături de lichid sinovial intr-un vas mic care conţine 20 ml de acid acetic 5%. Într-un minut se formează „cheagul" care se fragmentează sau nu la agitarea flaconului, semnificând că acest cheag este ferm sau friabil. Un cheag slab semnifică o concentraţie redusă de hialuronat.

Nivelul glucozei din lichidul sinovial este dependent de cel sanguin, echilibrarea făcându-se cu sângele în circa 6-8 ore de la ultimul prânz. Se consideră că nivelul ei este scăzut în cazul în care diferența între valoarea serică și cea din lichid este mai mare de 40 mg. Scăderi ale glucozei se întâlnesc în artritele septice și în mod neexplicat în poliartrita reumatoidă.

Cu indicații țintite, în lichidul articular se mai determină și alți parametri. Nivelul complementului hemolitic nu trebuie să fie sub 70% din valoarea lui serică. El scade în poliartrita reumatoidă. În lupusul eritematos sistemic și uneori în hepatita epidemică el poate fi de asemenea scăzut, dar aceeași scădere se remarcă și în ser. Determinările de imunoglobuluine, alte măsurători chimice ca și căutarea proteinelor Bence-Jones au o foarte mică valoare diagnostică.

Numărătoarea de leucocite clasifică lichidele sinoviale în normale (sub 200 celule/mm^3), neinflamatoare (200 - 2000), inflamatoare (2000 - 75000), septice (peste 100 000). În mod normal domină mononuclearele, polimorfonuclearele fiind sub 25%. În lichidele inflamatoare și septice raportul lor se schimbă.

Examenul microscopic se poate extinde și la cercetarea cristalelor, dacă se face în lumină polarizată. Se pot identifica cristale de urat de sodiu, pirofosfat de calciu, colesterol, esteri cortizonici, oxalat, hidroxiapatită.

În cazul artritelor septice examenul bacteriologic comportă o colorație orientativă Gram și colorații specifice, iar culturile ce se practică trebuie să fie atât pentru germeni aerobi cât și pentru anaerobi.

EXAMENE RADIOGRAFICE

Examenul radiografic convențional reprezintă o foarte importantă metodă de diagnostic în patologia osteoarticulară. El oferă informații în special asupra structurilor osoase dar și asupra țesuturilor moi. În privința structurilor osoase trebuie urmărite mai multe elemente:

- **modificări de densitate osoasă**:

— osteopenia (osteoporoza) este rezultatul scăderii masei osoase, care atunci când este detectată radiografic semnifică un proces de mare intensitate. Se exprimă prin subțierea corticalei și prin lărgirea spațiului medular prin pierderea de trabecule. Când este difuză, generalizată, poate fi urmarea vârstei înaintate, a unei corticoterapii prelungite sau a unei boli cronice debilitante. Localizarea juxtaarticulară este semn de inflamație sinovială și apare în artrite septice, poliartrită reumatoidă;

— leziunile osteolitice sunt transparente, circumscrise și sunt mai ușor identificabile în corticală decât în medulară. Ele pot fi urmarea metastazelor neoplazice (nu lezează cartilajul articular), a osteomielitei (afectează cartilajul articular și dă reacție periostală), a dezvoltării de granulom sarcoidotic etc.;

— osteocondensările sunt întâlnite în metastazele osteoblastice (neoplasm de prostată), mielosclerozâ, boala Paget;

■ **modificări ale osului cortical**:

— resorbţii corticale întâlnite mai ales în sclerodermie, artrită psoriazică, artrită neurotrofică, degerătură;

— eroziuni ce apar în diverse zone ale osului (diafiză, epifiză, os subcondral) care pot avea contur regulat datorită existenţei unor margini sclerotice (guta) sau neregulat, fără scleroză marginală (poliartrita reumatoidă);

— osteofite ce reprezintă os nou apărut în urma unei solicitări mecanice repetate sau a degenerării de cartilaj pot avea diverse localizări;

— reacţia periostală se produce prin îngroşarea şi stimularea osteoblastică a acestuia, urmare a desprinderii sale de pe os prin edem, acumulare de sânge, infecţie, tumoră;

— osul subcondral adiacent cartlajului articular, care de obicei are margini nete, poate suferi un proces de scleroză (îngroşare cu creşterea densităţii osoase în artroză, osteomielită, după fracturi) sau de creştere a transparenţei, prin scăderea vascularizaţiei (necroze avasculare);

■ **spaţiul articular** îngustat, semnificând distrugere de cartilaj articular, poate să se asocieze cu eroziuni sau chiste (poliartrita reumatoidă, guta, artroza). Obliterarea sa totală poate da anchiloză cu dispariţia articulaţiei şi prelungirea traveelor osoase de la un os la altul. Lărgirea lui se produce de obicei prin acumulare de lichid şi se observă mai ales la articulaţiile mari. Apariţia de calcificări în interiorul spaţiului articular se realizează prin depuneri de săruri radioopace în cartilajul hialin sau în fibrocartilaj (menisc genunchi, disc intervertebral, cartilajul triunghiular al pumnului, simfiza pubiana). Condrocalcinoza este cel mai ilustrativ exemplu al acestei stări.

În afară de cercetarea structurii segmentelor osoase ale unei articulaţii, şi a spaţiului articular, trebuie observată şi menţinerea **axialităţii** lor. Deformări articulare şi dezaxări se întâlnesc în nenumărate suferinţe reumatice, fiind urmarea deteriorării cartilajului articular, a osului subcondral şi uneori şi a celui epifizar.

Examenul radiografic permite şi observarea structurilor moi periarticulare ce deseori ajută la diagnostic:

— noduli subcutani (cei reumatoizi nu erodeaza osul şi nu calcifică, cei din gută pot eroda osul şi uneori au calcificări centrale);

— calcificări subcutane punctiforme sau în plaje (sclerodermie, dermatomiozita, miozita osifiantă, tofi gutoşi), ale tendoanelor sau burselor, ale capsulei articulare (depuneri de pirofosfat de calciu) sau paraarticulare;

— tumefieri ale părţilor moi observate mai ales la degetele mâinii;

— calcificări ale capsulei articulare.

Tomografia computerizată are unele avantaje faţă de radiografia convenţională, mai ales în ceea ce priveşte detectarea foarte precoce a leziunilor.

Este utilă în diagnosticarea precoce a suferinţelor sacroiliace de tip inflamator, deoarece poate aprecia modificări mici ale dimensiunii spaţiului articular (îngustări, scleroză, eroziuni), nesesizabile la radiografia obişnuită. Metoda se mai foloseşte pentru diagnosticarea necrozelor vasculare, pentru evidenţierea chistelor subcondrale, pentru identificarea îngroşărilor sinoviale, în patologia lombară prin herniere discală etc. Tomografia computerizată combinată cu artrografia oferă posibilitatea explorării integrităţii cartilajului, a ligamentelor şi tendoanelor.

REZONANŢA MAGNETICĂ NUCLEARĂ

Metoda se bazează pe înregistrarea modificărilor energetice pe care le prezintă ionii de H, după o stimulare, într-un câmp magnetic foarte puternic. Cum ionii de H se găsesc în principal în compoziţia moleculei de apă, diferenţele de contrast între diversele structuri anatomice sunt determinate de hidratarea lor diferită. Astfel osul cortical dă un semnal slab spre deosebire de cel medular care are un semnal puternic. Aceeaşi deosebire apare între cartilajul hialin şi fibrocartilaj, tendon, ligament. Astfel rezonanţa magnetică nucleară este sensibilă în detectarea leziunilor mici ce reflectă alterarea contrastului. Are o mare valoare diagnostică în detectarea foarte precoce a osteonecrozei aseptice vasculare, cu importanţă asemănătoare sau chiar identică cu explorarea izotopică, sesizând neregularităţi trabeculare, mai ales în capul femural. Metoda are o mare putere diagnostică în leziunile discale şi în patologia coloanei vertebrale. Ca şi tomografia computerizată, poate identifica îngroşări sinoviale, chiste subcondrale şi alte modificări morfologice fine care la radiografia convenţională nu sunt vizibile, fiind mascate de alte structuri.

SCINTIGRAFIA OSTEOARTICULARĂ

Investigaţiile cu radioizotopi folosesc în reumatologie 99mTc cuplat fie cu pertechnetat (99mTc O_4), fie cu metilendiphosphonat (99mTc MDP) pentru explorarea osului şi părţilor moi. Galium (67Ga citrat) şi Indium (111In) fixat pe leucocite sunt utile pentru detectarea zonelor de inflamaţie infecţioasă.

Folosirea 99mTc O_4 şi-a restrâns indicaţiile numai la câteva stări patologice ca poliartrita reumatoidă, polimialgia reumatică, reumatismul psihogen, mai ales datorită nespecificităţii captării.

Scintigrama folosită în prezent este cea cu 99mTc MDP, care în dinamică recunoaşte 3 momente după injectarea *iv* a trasorului radioactiv. Etapa vasculară cu durata de câteva minute corespunde menţinerii intravasculare a substanţei, apoi tot pentru câteva minute se derulează cea de a doua etapă în care trasorul difuzează

în lichidul extracelular. O imagine recoltată în aceste două momente ilustrează fluxul sanguin şi vascularizaţia regiunii vizate, fiind utilă la determinarea inflamaţiei ţesuturilor moi. La 2-3 ore, trasorul părăseşte în totalitate spaţiul extravascular şi se fixează (datorită difosfonatului) în proporţie de 40% în zonele de formare de os nou, os cu vie activitate osteoblastică determinată de traumatism, inflamaţie, infarct, tumoră. Scintigrama cu 99mTc MDP joacă rol în identificarea precoce a unor procese care la radiografia convenţională se observă tardiv. Astfel sunt identificate foarte timpuriu (uneori cu luni sau ani) osteonecroza avasculară, distrofia simpatică reflexă, tumorile scheletice.

Scintigrama cu Galium dar mai ales cea cu Indium fixat pe leucocite este utilă pentru precocitatea diagnosticului focarelor inflamator-infecţioase de tip osteomielită.

ARTROSCOPIA ŞI BIOPSIA SINOVIALĂ

Artroscopia permite vizualizarea cavităţii sinoviale. Articulaţia la care se practică cel mai des această explorare este genunchiul. Utilitatea diagnostică a artroscopiei este mai ales în cazul sinovitei vilonodulare, condromalaciei, osteocondritei, hemartrozei etc. Explorarea poate căpăta chiar un potenţial terapeutic de ordin ortopedico-chirurgical.

Diagnosticul majorităţii bolilor reumatice se poate face fără examen histologic. Biopsia sinovială este utilă în cazul unor monoartrite cronice inflamatoare, mai ales când se suspicionează o etiologie tuberculoasă sau fungică. Ea se practică în timpul artroscopiei, prin intervenţie chirurgicală sau cu un ac special (Parker - Pearson). Pentru majoritatea afecţiunilor nu reprezintă însă o piesă de neînlocuit în stabilirea diagnosticului. Este evident că poate fi folosită în scop de cercetare în orice fel de suferinţă.

TEHNICI DIAGNOSTICE RAR FOLOSITE

Ultrasonografia capătă teren de explorare din ce în ce mai mare, mai ales în domeniul evaluării modificărilor din muşchi şi din alte ţesuturi moi unde pot fi detectate modificări arhitecturale datorate infiltrării grăsoase sau fibroase în detrimentul masei musculare. Este încă un domeniu în dezvoltare.

Termografia se foloseşte rar. Măsurarea parametrilor termici ai articulaţiilor superficiale are numai o valoare informativă. Nu este o metodă larg folosită.

DETERMINĂRI SERICE

În ser se cercetează reactanţii fazei acute ai inflamaţiei (VSH, proteina C reactivă, *alfa*-2 globulina etc.) şi în plus se determină fibrinogenul plasmatic. Toate au însă o valoare nespecifică, putând fi întâlnite în oricare altă boală inflamatorie. Cu valoare diagnostică se mai fac determinări ale complementului hemolitic seric total sau a unor fracţii ca şi determinarea crioglobulinelor serice, ambele explorări putând avea şi valoare în urmărirea biologică a bolnavilor.

În bolile reumatice se descriu însă o multitudine de tipuri de anticorpi cu specificitate faţă de componentele „self" ale organismului ca nucleoproteine, acizi nucleici, imunoglobuline, molecule de suprafaţă celulară etc. Rolul patogen al acestor autoanticorpi este discutabil, dar unii dintre ei joacă un important rol diagnostic. Grupul cel mai important şi mai variat al autoanticorpilor este îndreptat împotriva propriilor structuri nucleare, dintre care o parte servesc drept antigene în procesul imunologic. În cele ce urmează sunt relatate câteva dintre elementele antigenice nucleare.

Cromatina este materialul cromozomial extras din nucleu. Ea este compusă din molecule foarte lungi de DNA dublu catenar, o masă aproape egală de proteine mici bazice (denumite histone), o cantitate redusă de proteine nehistonice (acide), şi foarte puţin RNA. Histonele sunt heterogene din punct de vedere chimic, diversele tipuri fiind marcate H1, H2A, H2B, H3, H4. Octamerii de histone [(2H3-2H4) + 2(H2A-H2B)] formează particule discoidale (nucleosomi) pe care se înfăşoară 2 ture de DNA. Firul lung de DNA aglomerează nucleozomii în a căror conectare un rol important îl joacă histona H1. Astfel histonele (puternic cationice) fixeaza ferm şi nespecific DNA (puternic anionic) (fig. 3.1).

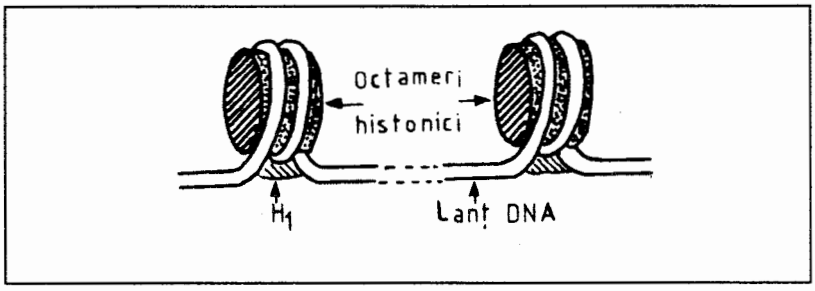


Fig. 3.1 Nucleosomi
(modificat după 6)

Structurile cromatiniene reprezintă o ţintă majoră pentru răspunsul autoimun, inducând o varietate largă de anticorpi, faţă de DNA, histone, sau complex DNA-histone, anticorpi ce apar predominant în lupus eritematos sistemic

sau în alte boli de colagen. Dintre proteinele nehistonice care induc formare de autoanticorpi, cele marcate HMG (high mobility group) 14 şi 17 se întâlnesc în aceeaşi boală.

În metafază, moleculele de DNA sunt puternic comprimate (de circa 8000 de ori), generând cromozomi ale căror cromatide surori sunt conectate de un centromer care induce formare de anticorpi în sclerodermie şi sindromul CREST. O altă structură nucleară ce oferă o gamă largă de antigene este nucleoul, loc de sinteză şi asamblare a subunităţilor ribozomale. Aici se găsesc câteva sute de polipeptide diferite şi multe molecule mici de RNP (small nucleolar RNP - snRNP), toate având capacităţi antigenice. Între acestea sunt de menţionat cele marcate U1, U2, U3, U4, U5, U6, Th, la (fig. 3.2).

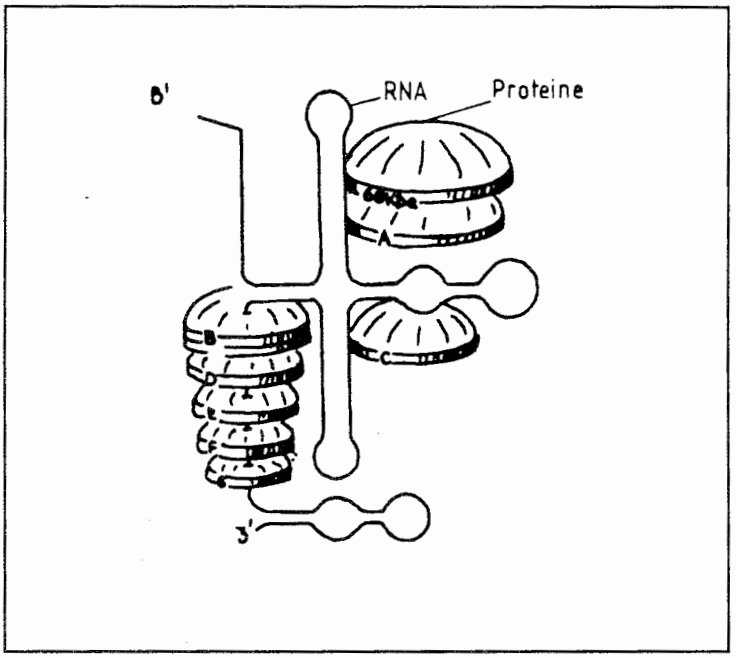


Fig. 3.2 Ribonucleoproteina U1 (U1 snRPN) în care proteinele 68 K şi C sunt puternic antigenice (modificat după 5)

În timpul diviziunii nucleare nucleolii dispar, suportul material găsindu-se lângă cromozomi în zone denumite NORs (nucleous organizing regions). În afară de NORs se mai cunosc şi alte antigene nucleolare care se evidenţiază în timpul fazelor ciclului celular, ca proteinele Ki, PCNA/cyclin (proliferating cell nuclear antigen), Ma (prezentă la 20% dintre bolnavii cu lupus formă severă).

Proteinele nehistonice nucleare au rol structural, au rol în reglarea expresiei genetice, sau sunt enzime, toate putând deveni antigenice. Dintre enzime, numai

RNA-polimerazei 1 (enzima care în fapt este localizată în nucleol unde transcrie rRNA) i s-au identificat anticorpi corespunzători care se întâlnesc în sclerodermie. Dintre polimerazele DNA numai cea denumita DNA topoizomeraza 1 (identificată cu antigenul Scl-70) s-a dovedit a fi antigenică, anticorpii specifici fiind întâlniţi numai în sclerodermie.

O altă categorie de antigene celulare întâlnite în bolile reumatice sunt localizate în citoplasmă şi sunt constituite tot din molecule mici de RNP (small cytoplasmic RNP -scRNP). Între ele se numără cele marcate Ro, Jo 1, SRP (signal recognition particle), ultima fiind implicată în transmiterea unor mesaje genetice la nivel de mRNA.

Toate aceste structuri antigenice, ca şi altele nemenţionate, determină producerea de anticorpi specifici care se găsesc numai într-una sau în mai multe suferinţe de tip reumatic în incidente şi titruri foarte diferite. În ansamblu ei sunt numiţi anticorpi antinucleari pentru a căror detectare globală se foloseşte metoda imunofluorescenţei indirecte. Imaginile obţinute sunt împărţite în 4 tipuri: periferic sau inelar, omogen, pătat, nucleolar, fiecare aspect sugerând o specificitate de reacţie cu anumite substraturi antigenice (fig. 3.3).

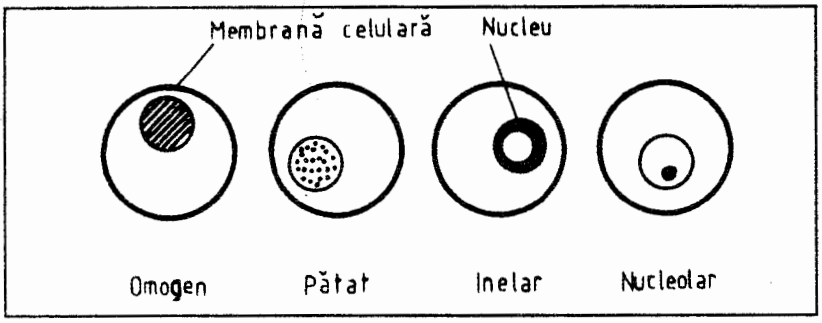


Fig. 3.3 Imaginea de imunofluorescenţă indirectă a anticorpilor antinucleari

Anticorpii antinucleari sunt prezenţi şi la 5% din populaţia sănătoasă, procent care creşte cu vârsta, atingând la 60 de ani cifra de 35%. În plus, ei mai sunt întâlniţi şi în alte suferinţe cum sunt infecţiile virale (mai ales cu virus Epstein Barr), unele boli inflamatoare cronice. Pozitivitatea şi intensitatea reacţiei depinde şi de substratul pe care se face determinarea (celule renale sau hepatice de la rozătoare, culturi de celule etc.).

Anticorpii faţă de dsDNA (double stranded DNA, DNA dublu catenar sau nativ) dau o imagine de fluorescenţă de tip periferic. Ei sunt consideraţi markeri pentru lupusul eritematos sistemic, unde se întâlnesc în proporţie de peste 70%, mai ales când boala este activă. Anticorpii reacţionează şi cu ssDNA (single stranded DNA, DNA monocatenar sau denaturat), ambii având aceiaşi determi-

nanți antigenici. Deoarece anticorpii anti ssDNA se întâlnesc în foarte multe suferințe, contaminarea dsDNA cu ssDNA falsifică reacția. Pentru evitarea fals pozitivității se folosește ca sursă de antigen kinetoplastul unei tripanosome nepatogene pentru om, denumită *Crithidia luciliae* care conține dsDNA aproape pur.

Anticorpii antihistone dau un aspect omogen la imunofluorescență indirectă și se întâlnesc la peste 80% dintre bolnavii cu lupus indus medicamentos. În cazul asocierii cu procainamida, anticorpii prezenți la peste 90% dintre bolnavi reacționează cu complexul bimolecular H2A-H2B, pe când în cazul hidralazinei, substratul antigenic al anticorpilor antihistone este complexul H3-H4. Acești anticorpi se întâlnesc și la 35-50% dintre bolnavii cu lupus și la unii bolnavi cu poliartrită reumatoidă.

Anticorpii față de nucleoproteine (complex DNA-histone) poartă și numele de factor LE. Se întâlnesc la peste 50% dintre bolnavii cu lupus și dau imagine fluorescentă omogenă. Ei sunt implicați în formarea celulei lupice care este un polimorfonuclear ce a fagocitat material nuclear eliminat de altă celulă similară traumatizată care a suferit și agresiunea anticorpilor antinucleari îndreptați împotriva deoxiribonucleoproteinelor (DNP). Sub acțiunea acestor anticorpi și în prezența complementului seric, nucleul celulei agresate devine material inert, identificat sub forma de corpi hematoxilinici. Factorul LE se găsește în serul a peste 60% dintre bolnavii cu lupus, dar se mai întâlnește și în serul altor bolnavi (hepatită lupoida, alte boli zise de colagen).

A treia clasă majoră de anticorpi antinucleari (în afară de cei anti DNA și cei anti histone) reacționează cu proteine nucleare nonhistonice solubile și cu complexe RNA-proteine. Majoritatea acestor proteine acide sunt extractibile cu diverse soluții. Deoarece antigenul nu a putut fi identificat întotdeuna, el a fost denumit fie după inițialele primului bolnav la care s-a descris, fie după numele bolii primului bolnav explorat.

Anticorpii anti U1-nRNP sunt specifici bolii mixte a țesutului conjunctiv numai când lipsesc alte tipuri de anticorpi antinucleari. Ei se găsesc însă alături de alți anticorpi în alte boli ale țesutului conjunctiv ca: lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, poliartrita reumatoidă, sindromul Sjögren, lupusul discoid. La imunofluorescență dau un aspect pătat.

Anticorpii anti Sm (Smith), deși se întâlnesc cu o frecvență redusă (30%), sunt considerați a avea o mare specificitate pentru diagnosticul lupusului eritematos sistemic. Nu s-au mai identificat în alte boli. Dau de asemenea o imagine pătată la imunofluorescență indirectă.

Anticorpii anti SS-A (Ro) sunt detectați în sindromul Sjögren în proporție de 30-70% dintre bolnavi, iar în boala lupică la 30% din cazuri, mai ales la bolnavii HLA DR3 și DR2. Ei se găsesc și în alte boli ale țesutului conjunctiv. Acești anticorpi s-au găsit într-o asociere surprinzătoare cu sindromul lupusului

neonatal, la nou-născut provenind prin transfer placentar. Identificarea anticorpilor anti SS-A în procente variate este și urmarea faptului că determinarea prin imunofluorescența este negativă, cu substrat de celule hepatice sau renale de rozătoare, și pozitivă când se folosesc liniile celulare Wil-2 și KB, când dau imagine omogenă sau pătată.

Anticorpii anti SS-B (La sau Ha) au fost identificați inițial în sindromul Sjögren, apoi și în boala lupică, dar într-un număr foarte mic de cazuri. Aceasta le conferă un grad de relativă specificitate pentru diagnosticul de sindrom Sjögren. Dau imunofluorescență pătată.

Anticorpii anti Scl-70 se întâlnesc în scleroza sistemică progresivă. Dau imagine pătată, omogenă sau chiar nucleolară, în funcție de substratul folosit pentru imunofluorescență.

Anticorpii anticentromerici îndreptați împotriva unei proteine centromerice, strâns legată de DNA cromozomial, dau aspect pătat și par a fi specifici diagnosticului de sindrom CREST, fiind prezenți la peste 50% din cazuri.

Anticorpii anti Jo-1 întâlniți în polimiozită, dau un aspect pătat la imunofluorescență. În polimiozită ca și în dermatomiozită se mai întâlnesc și anticorpi îndreptați împotriva unor antigene marcate PM-1.

Tipul de anticorpi antinucleolari, care se întâlnesc aproape exclusiv în sclerodermie, interacționează cu substraturi antigenice specifice. Ele sunt complexe RNA-proteine sau RNA specific nucleolare (ca de exemplu cel marcat 4S-6S).

Între anticorpii anticitoplasmatici identificați până recent există unii al căror substrat de interacțiune este reprezentat de fosfoproteine ribozomale cu diverse greutăți moleculare.

Factorul reumatoid este un alt tip de anticorp care se cercetează frecvent pentru diagnosticul poliartritei reumatoide. El este o imunoglobulină care se comportă ca anticorp față de IgG serică. Cel mai des face parte din clasa IgM și mai rar din alte clase de Ig. Principiul de determinare este de vizualizare a reacției antigen (IgG)/anticorp (IgM), lucru devenit posibil prin fixarea IgG pe particule materiale (latex sau hematii în reacția Waaler-Rose). Reacția latex este mai sensibilă dar mai puțin specifică ca reacția Waaler-Rose. Factorul reumatoid este prezent la 85% dintre bolnavii cu poliartrita reumatoidă, dar nu este specific, el întâlnindu-se și la 80% bolnavi cu sindrom Sjögren, la 30% bolnavi cu lupus și în multe alte afecțiuni în procente variabile. Incidența detectării lui crește la populația în vârstă chiar dacă este sănătoasă.

Alte teste serologice efectuate în boli ale țesutului conjunctiv comportă determinarea reacțiilor biologice pentru sifilis (care pot antedata debutul bolii lupice), determinarea anticorpilor anticoagulanți în sindromul hemoragipar din lupus (prelungesc timpul de coagulare prin interferarea acțiunii complexului factorilor plasmatici VIII și IX și a factorului 3 plachetar), cercetarea anticorpilor

anticardiolipină în cazurile de lupus eritematos sistemic, la care se dezvoltă boala tromboembolică sau trombocitopenie autoimună.

BIBLIOGRAFIE

1. Charkes N.D, Maurer A.H.-Nuclear medicine-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz(Ed)-Lippincott 1990 p.307
2. Carson D.A.-Rheumatoid factor-in „Textbook of rheumatology" 1st Ed-Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds)-Saunders 1981 p.677
3. Davis G.S.-Antinuclear antibodies-in „Textbook of rheumatology" 1st Ed-Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds)-Saunders 1981 p.691
4. Goldenberg D.,Skinner M.,Cohen S.A.-Synovial fluid-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen,Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.73
5. Hardin J.A. -The molecular biology of autoantibodies- in „Primer on Rheumatic diseases" 9th Ed -Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.32
6. Kricun M.E.-Roentgenographic approach-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz(Ed)-Lippincott 1990 p.270
7. Martin D.W.-DNA organization & replication-in „Harper review of biochemistry" 20th Ed-Martin, Mayes, Rodwell, Granner (Eds)- Lange medical publication 1985 p.386
8. O'Duffy J.D., Wahner H.W.-Radioisotopic Assessment of joints and bones-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen, Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.119
9. McCarty D.J.-Synovial fluid-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.69
10. Sartoris D.J.,Resnick D.-Radiology of joints-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen, Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.103
11. Schumacher H.R.-Synovial fluid analysis-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz(Ed)-Lippincott 1990 p.248
12. Wilson M.R., Tan E.M.-Antinuclear antibodies and LE cel phenomena-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen, Bennett (Eds)- Grune & Stratton 1986 p.84.

4 MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL BOLILOR REUMATICE

Bolile reumatice se caracterizează prin grade variate de leziuni articulare însoţite sau nu de modificări ale funcţiilor organelor interne. Dar, deşi numărul bolilor reumatice este mare, clasele de medicamente utilizate sunt puţine. În cele ce urmează sunt discutate medicamentele antiinflamatoare (steroidiene şi nesteroidiene), imunosupresoare şi aşa-zisul grup al drogurilor care modifică evoluţia bolilor reumatice (săruri de aur, penicilamina, antimalarice, sulfasalazina) denumite de unii autori şi medicamente remitive.

ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE

Marcate prescurtat AINS, ele reprezintă un grup de substanţe care acţionează asupra unor etape ale răspunsului inflamator vizând diminuarea acestuia. Inflamaţia reprezintă o modalitate de protecţie a organismului faţa de agresori variaţi ca: agenţii fizici, chimici, imunologici etc. Perpetuarea inflamaţiei devine însă nocivă. În cazul articulaţiei inflamaţia poate duce la distrugerea structurilor şi limitarea funcţiei.

În procesul inflamator sunt implicaţi factori serici şi celulari. Factorii serici sunt implicaţi în creşterea permeabilităţii vasculare şi în chemotactismul polimorfonuclearelor. Ei includ sistemul complementului, al kininelor, al coagulării şi fibrinolizei şi derivaţii acidului arahidonic. Factorii celulari sunt constituiţi din polimorfonucleare, monocite/macrofage şi limfocite.

În timpul inflamaţiei se eliberează enzime lizozomale, derivaţi ai acidului arahidonic, radicali de oxigen, substanţe care amplifică şi prelungesc procesul.

Derivaţii acidului arahidonic (eliberaţi din membrane celulare lezate) sunt supuşi acţiunii enzimelor ciclo- şi lipooxigenază şi se produc prostaglandinele (PG) şi respectiv leucotrienele (LT). PG pot fi produse de toate celulele cu excepţia eritrocitelor, iar LT numai de celulele care au în membrana lor lipooxigenază, adică de polimorfonucleare, mastocite, monocite. Cei mai importanţi mediatori ai inflamaţiei sunt PGI2 şi PGE2 care induc vasodilataţie prelungită (creşterea fluxului sanguin local) şi creşterea permeabilităţii capilare. Acţiunea lor este sinergică cu a histaminei şi a kininelor.

Durerea care însoţeşte inflamaţia este datorată în mare parte tot PG care scad pragul de sensibilitate al receptorilor nociceptivi.

Febra este determinată de pirogenii endogeni şi de PG care acţionează asupra centrilor termoreglatori.

AINS reduc dar nu elimină complet semnele şi simptomele inflamaţiei deja stabilite. Efectul drogului este prompt dar pasager, până la metabolizarea lui completă.

Mecanismul de acţiune al AINS se explică prin:

— inhibarea ciclooxigenazei, enzimă prin a cărei acţiune se produc PG, prostaciclină, tromboxan;

— inhibarea eliberării de bradikinină;

— scăderea migrării polimorfonuclearelor şi a monocitelor cu deprimarea capacităţii de fagocitoză;

— stabilizarea membranelor lizozomale.

Efectul antiinflamator al AINS creşte proporţional cu capacitatea de inhibiţie a ciclooxigenazei.

Toate AINS au şi efecte adverse datorate în mare parte inhibiţiei sintezei de PG. Cele mai frecvente **efecte secundare** sunt digestive, renale, hepatice, hematologice, reacţii alergice.

Tulburările digestive sunt urmarea inhibiţiei rolului protector al PG (mai ales PGE2) asupra mucoasei gastrice. În mod normal PG scad secreţia acidă şi o cresc pe cea de mucus. Inhibiţia lor prin AINS duce la creşterea secreţiei acide şi la distrugerea barierei de mucus, favorizând apariţia sau reactivarea ulcerului gastroduodenal.

Efectele adverse renale se produc prin anularea efectului normal vasodilatator produs de PG în scopul contracarării vasoconstricţiei induse de sistemul renină-angiotensină ca replică la ischemia renală. În plus PG scad resorbţia sodiului în tubul contort distal. AINS favorizează astfel apariţia hipertensiunii arteriale prin lipsa tamponării efectelor sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi prin creşterea retenţiei tubulare de sodiu. De aceea, la bolnavii cu flux sanguin renal scăzut (insuficienţa cardiacă, ciroza hepatică cu ascită) AINS pot produce insuficienţă renală acută.

Tulburările hepatice sunt reversibile şi se manifestă prin creşterea enzimelor (TGP) şi uneori prin creşterea bilirubinei şi a timpului de protrombină.

Modificările hematologice cele mai frecvente sunt agranulocitoza, anemia aplastică sau tulburări ale hemostazei. Ultimele sunt urmarea scăderii adezivităţii plachetare cât şi faptului că în cazul unui tratament anticoagulant concomitent, AINS deplasează drogul de pe proteina transportoare serică şi îi creşte astfel acestuia efectul anticoagulant.

Alte efecte adverse ale AINS sunt alergice (rinita, astm, reacţii cutanate etc.) şi neurologice (cefalee, vertij).

Trebuie menţionat faptul că administrarea AINS prin impiedicarea exprimării procesului inflamator poate fi dăunatoare în cazul unor stări infecţioase. Clasificarea chimică a AINS se face în două grupe:

1. Derivaţii acizilor carboxilici:
   — derivaţii acidului salicilic: aspirina, benorilat, diflunisal;
   — derivaţii acidului acetic: indometacin, sulindac, tolmetin, diclofenac;
   — derivaţii acidului propionic: ibuprofen, naproxen, flurbiprofen, pirprofen;
   — derivaţii fenamaţi: acid flufenamic, mefenamic.
2. Derivaţii enolici:
   — derivaţii pirazolonici: fenilbutazona, oxifenbutazona;
   — derivaţii de oxicam: piroxicam.

AINS se administrează oral, rectal, parenteral sau percutan.

Natura lor acidă le favorizează absorbţia după administrare orală iar cea lipofilă le uşurează traversarea membranelor celulare. Circulă legate de proteinele plasmatice. Acest fapt ar explica şi tropismul pentru zonele inflamate unde creşterea permeabilităţii vasculare permite extravazarea locală a proteinelor purtătoare de AINS. Aciditatea zonelor lezate creşte penetraţia drogului prin membranele celulare, loc de formare a PG.

Produşii de metabolizare hepatică sunt eliminaţi prin urină şi bilă. Timpul de înjumătăţire (T 1/2) al diverselor AINS este variat. Din acest punct de vedere ele sunt cu T 1/2 scurt (aspirina, ibuprofen), mediu (diflunisal, naproxen) şi lung (piroxicam, fenilbutazona).

În administrarea lor trebuie să se ţină seama că asocierea a doua medicamente AINS este proscrisă din motive farmacocinetice şi din cauza efectelor secundare. Acumularea medicamentului poate fi evitată dacă se ia în consideraţie timpul său de înjumătăţire. De obicei începutul curei se face cu doze mari de medicament, după care se scade până la un minim necesar. La prescripţia unui AINS se va ţine cont şi de patologia conexa a bolnavului, evitându-se preparate cu efecte adverse marcate asupra organului suferind. De asemenea, trebuie avută în vedere terapia simultană cu alte droguri pentru eliminarea interacţiunilor ce deseori sunt necontrolabile. Astfel, AINS potenţează activitatea antidiabeticelor şi a anticoagulantelor orale şi diminuează efectul diureticelor, tonicardiacelor şi betablocantelor. Antiacidele, în special cele pe bază de hidroxid de aluminiu, scad absorbţia AINS.

PARTICULARITĂŢI ALE DIVERSELOR PREPARATE

Acidul acetilsalicilic (ASPIRINA) este cel mai folosit medicament antiinflamator, datorită eficienţei mari, a toxicităţii mici şi a preţului de cost

redus. Prin acetilare inactivează ireversibil ciclooxigenaza, inhibând biosinteza PG. Se absoarbe rapid în stomac şi în porţiunea superioară a intestinului subţire, atingând nivelul maxim plasmatic în 1-2 ore. Mediul acid favorizează absorbţia iar cel alcalin nu o influenţează. Comprimatele dizolvate se absorb mai repede, dată fiind dispersarea medicamentului în particule foarte mici. Comprimatele enterosolubile se absorb mai lent, atingând vârful de concentraţie plasmatică la 6 ore de la administrare.

Medicamentul absorbit este hidrolizat în mucoasa gastrică şi în ficat, iar salicilaţii rezultaţi se fixează pe proteinele plasmatice. Riscul efectelor toxice creşte în condiţiile unei hiposerinemii. Se elimină prin filtrare glomerulară şi prin secreţie tubulară (proces inhibat de probenecid) ca atare sau ca produs hidrosolubil conjugat.

Timpul de înjumătăţire plasmatic variază în funcţie de doză; la doze mici este de 2-4 ore, iar la doze mari este de peste 15 ore.

Doza optimă analgezică şi antipiretică este de 2-4 g/zi. Doza antiinflamatoare este de 3-8 g/zi, cu o medie de 4g/zi, divizată în 3 prize. Aspirina are şi efecte antiagregante plachetare, datorită inhibării ciclooxigenazei trombocitare şi incapacităţii regenerării acesteia (trombocitul este anucleat). Pentru acest efect sunt suficiente doze de 500 mg/2-3 zile.

Cel mai frecvent efect advers este iritaţia gastrică, fenomen ce poate fi atenuat prin administrare postprandială, dispersată în lichid, sub forma tamponată sau cu alcaline. Deseori produce sângerări digestive prin inhibiţia PG protejante ale mucoasei gastrice şi prin efectul său antiagregant. La doza de 4g/zi de aspirină se pierd prin scaun în jur de 10 ml sânge, la 1,5 g/zi se pierd 4,5 ml, normalul pierderilor fiind de 0,5 ml/zi

După cure îndelungate pot să apară creşteri ale enzimelor serice, iar la copii se pot produce infiltrare grasă sau chiar necroză hepatică.

Dintre reacţiile alergice sunt de reţinut rinita şi criza de astm ce apar mai ales la bolnavii atopici. Ele se datoresc blocării ciclooxigenazei care anihileaza calea PG, permiţind exacerbarea căii lipooxigenazei cu creşterea activităţii LT.
Alte efecte adverse ale aspirinei depind de doză. La 1-2 g/zi eliminarea urinară a acidului uric este inhibată, pe când dozele de peste 4 g/zi au efect uricozuric, interferând resorbţia tubulară. În cure îndelungate şi mai ales în combinaţie cu acetaminofenul sau cu salicilamida, aspirina poate da necroză papilară acută şi nefrită interstiţială. Administrarea la doze mari provoacă fenomene toxice cunoscute sub numele de salicism. Ele constau în ameţeli, cefalee, tinitus, somnolenţă, vărsături. În cazurile unei intoxicaţii severe, ce se produce la doze mari de peste 10-13 g/zi, se recomandă spălătură gastrică, perfuzii cu bicarbonat de sodiu ce favorizează excreţia urinară şi chiar ventilaţie asistată, dată fiind starea de acidoză.

Alcalinele scad concentrația sanguină de salicilat prin creșterea eliminărilor renale, pe când vitamina C induce creșterea ei. Aspirina crește toxicitatea metotrexatului, reduce activitatea spironolactonei și interferează acțiunea anticoagulantelor și antidiabeticelor orale.

Un derivat al acidului salicilic este acetilsalicilatul de lizină (ASPEGIC, ASPISOL, DOLORESUM) care este mai solubil în apă, permițând administrare parenterală (*im* sau *iv*). Dozele echivalente la 0,5-2 g acid salicilic realizează o salicilemie rapidă, înaltă și de durată. Are o bună toleranță digestivă.

Benorilatul (BENORAL, BENORTAN) este un derivat al acidului salicilic cuplat chimic cu paracetamol. Are toleranța gastrică bună și efecte adverse reduse. Datorită unei durate de acțiune prelungite permite administrarea în două prize zilnice.

Diflunisalul (DOLOBID) este un derivat fluorat al acidului salicilic, mai puternic antiinflamator decât aspirina, dar mai slab antipiretic. Este bine tolerat gastric. Datorită unui T 1/2 de 8-12 ore se administrează în două prize zilnice de 500 mg. Spre deosebire de aspirină inhibă reversibil ciclooxigenaza și prin aceasta interferează puțin agregabilitatea trombocitară.

Metilsalicilatul (SALIFORM) este folosit numai ca unguent.

A doua subgrupă a acizilor carboxilici este reprezentată de **derivații acidului acetic**.

Indometacinul (AMUNO, INDOCIN, ARTROCIN) este un derivat indolacetic foarte bun antiinflamator (superior aspirinei), bun antipiretic și moderat analgezic. Inhibă activitatea ciclooxigenazei și migrarea polimorfonuclearelor.

Se absoarbe complet digestiv, iar acțiunea începe după 2 h, atingând un vârf al concentrației plasmatice la 3 h. Circulă fixat pe proteinele plasmatice și pătrunde în lichidul sinovial unde-și egalizează concentrația cu cea sanguina în 5 h de la administrare. După metabolizare hepatică este angajat într-un ciclu enterohepatic, ceea ce-i determină un T 1/2 plasmatic de 4-12 h.

Indometacinul se administrează oral sau rectal. Doza zilnică este de 75-150 mg distribuită în 3 prize, postprandial. Doze peste 150 mg/zi pot fi urmate de efecte adverse comune tuturor AINS. Manifestările neuropsihice (cefalee, amețeli, stări confuzive) sunt probabil datorate asemănării drogului cu serotonina. De aceea nu se administrează la bolnavi cu afecțiuni psihiatrice, epilepsie sau parkinsonism.

Indometacinul nu se asociază concomitent cu aspirina din cauza reducerii reciproce a eficacității. Reduce efectul furosemidului, betablocantelor, inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. Concentrația sa plasmatică este amplificată de probenecid. Asociat triamterenului poate da insuficientă renală acută la bolnavii cu insuficiență cardiacă.

Sulindacul (CLINORIL, ARTROCINE) este strâns înrudit cu indometacinul. Este activ printr-un metabolit produs de ficat. Are un T 1/2 de 7-16 ore,

datorită ciclului enterohepatic. Se elimină biliar şi urinar. Doza zilnica maximă de 400 mg se administrează în 2 prize. Are efecte adverse inferioare indometacinului, iar cele renale sunt total absente datorită capacităţii rinichiului de a converti produsul activ într-o formă inactivă, protejând sinteza locală de PG.

Tolmetinul (TOLECTIN) este superior aspirinei dar inferior indometacinului. După absorbţie rapidă şi completă digestivă, atinge un vârf plasmatic în 1/2-1 h. T 1/2 redus (1-2 h) impune administrare în 4 prize, doza medie zilnică fiind de 600 mg. Nu interferează acţiunea anticoagulantelor şi antidiabeticelor orale.

Diclofenacul (VOLTAREN) are o eficienţă comparabilă cu a indometacinului, dar efectele secundare sunt inferioare acestuia. În afară de inhibarea ciclooxigenazei, scade cantitatea de acid arahidonic din membrana leucocitului. Are absorbţie digestivă completă şi rapidă, atingând un vârf maxim plasmatic în 2-3 ore. Circulă în totalitate legat de proteine plasmatice. Deşi T 1/2 este mic (1-2 h), durata acţiunii sale este mult mai mare datorită difuzibilităţii foarte rapide în lichidul sinovial. Produşii de metabolism hepatic sunt eliminaţi renal şi biliar.

Doza zilnică de 100-150 mg se administrează în 4 prize, cu excepţia preparatelor „retard" care se dau în 2 prize. Nu se asociază cu aspirina care-l deplasează de pe proteinele plasmatice şi-i grabeşte eliminarea.

Derivaţii fenamaţi provin din acidul N fenilantranilic. Au capacitate antiinflamatoare inferioară aspirinei, dar sunt buni analgezici. Au efecte adverse hepatice şi hematologice severe, fapt ce le limitează indicaţiile şi le scurtează timpul de folosire.

Acidul mefenamic (PONSTEL) se recomandă în doza de 1 g/zi în 4 prize, pentru o cură de maximum 7 zile.

Meclofenamatul de sodiu (MECLOMEN) are o posologie de 200-400 mg/zi în 4 prize.

Derivaţii acidului propionic au o eficacitate între cea a aspirinei şi cea a indometacinului. Utilizarea lor frecventă se datoreşte toleranţei digestive bune şi lipsei de efecte secundare renale.

Ibuprofenul (BRUFEN, PADUDEN) este mai bun analgezic decât antiinflamator. Se absoarbe digestiv rapid şi bine, având un vârf plasmatic maxim la 2 h. Administrarea repetată este dictată de T 1/2 de 1-2 h. Circulă legat de proteinele plasmatice. Trece uşor în lichidul sinovial, loc unde persistă mai mult decât în sânge. Efectele secundare reduse îi cresc utilizarea. Doza zilnică de 800-1200 mg trebuie distribuită în 4-6 prize. Administrarea simultană cu aspirina face ca efectul atiinflamator să scadă.

Naproxenul (NAPROSYN, ANAPRAX) are cea mai intensă acţiune antiinflamatoare dintre medicamentele clasei acidului propionic, fiind apropiată de a indometacinului. Absorbţia digestivă bună este amplificată de bicarbonatul de sodiu şi diminuată de hidroxidul de aluminiu sau alte antiacide. Circulă legat de

proteinele plasmatice. T 1/2 fiind de 10-14 h permite o administrare în 2 prize/zi. Doza medie de 500 mg/zi poate crește până la 1 g/zi. Efectele adverse sunt cu incidență și intensitate reduse.

Flurbiprofen (FLUGALIN, FROBEN) inhibă atât ciclo- cât și lipooxigenaza, blocând astfel și sinteza LT. Absența LTB4 anulează chemotactismul față de polimorfonucleare. Se absoarbe bine digestiv și atinge vârful maxim plasmatic la 1-2 h. Circulă legat de proteine plasmatice, dar nu interferează acțiunea antidiabeticelor și a anticoagulantelor, având alt loc de fixare. Are T 1/2 de 6 h. Doza zilnică de 150-300 mg/zi se repartizează în 3 prize. Are efecte adverse, mai frecvente decât alți derivați ai acidului propionic.

Fenoprofenul (NAFLON) este asemănător aspirinei ca antiinflamator și analgezic. Absorbția digestivă este bună și rapidă. T 1/2 de 3 h îi recomandă administrarea dozei zilnice de 600 mg în 4 prize.

Pirprofenul (RENGASIL) este comparabil indometacinului ca antiinflamator. Are absorbție digestivă rapidă și bună. T 1/2 de 5-8 h permite administrarea dozei zilnice de 800-1200 mg în 2 prize. După 1-2 săptămâni se poate scădea la 600 mg/zi.

Ketoprofenul (PROFENID, ORUDIS), în afara inhibiției ciclooxigenazei, stabilizează membranele lizozomale și antagonizează bradikinina. T 1/2 de 1-2 h la tineri este mult mai lung la vârstnici. Este metabolizat hepatic și excretat exclusiv prin urină. Doza zilnică de 150-300 mg se distribuie în 3-4 prize. La bolnavii vârstnici care primesc concomitent și diuretice poate induce creșteri ale creatininei plasmatice.

Derivații pirazolonici din clasa compușilor enolici includ fenilbutazona, oxifenbutazona, clofezonul, ketofenilbutazona, antipirina, amidopirina și apazonul.

Fenilbutazona (BUTAZOLIDINA) este un puternic antiinflamator, un bun uricozuric și un moderat antipiretic și antialgic. Are absorbție digestivă rapidă și completă. Circulă aproape în totalitate legat de proteinele plasmatice. Se metabolizează hepatic. Are T 1/2 de 50-65 h. Un metabolit al său, oxifenbutazona este un bun antiinflamator, ceea ce conferă drogului această durată lungă de acțiune. Poate avea efecte secundare severe ca retenție hidrosalină (edeme, hipertensiune arterială), iritare gastrică (deseori hemoragii) și mai rar necroză tubulară sau hepatică și dermatită exfoliativă. Cel mai grav efect advers este însă anemia aplastică sau agranulocitoza, ceea ce impune controale hematologice frecvente în timpul terapiei. Dieta desodată reduce incidența retenției hidrosaline. Doza zilnică este de 3-600 mg în 2-3 prize, postprandial. Durata tratamentului este de 7 zile, urmat de un tratament de întreținere de 200 mg încă 10-20 zile. Sunt forme comerciale care prin ingredientele adăugate urmăresc atenuarea efectelor secundare sau reducerea dozelor și amplificarea efectului. Astfel FEHINIZONUL are în plus hidroxid de aluminiu, TOMANOLUL are în plus izopirina, RHEOPYRINUL are aminofenazona.

Oxifenbutazona (TANDERIL) este metabolitul activ al fenibutazonei căreia îi reproduce acţiunea şi efectele secundare, dar cu o toleranţă gastrică mai bună.

Doza de 3-400 mg se împarte în 3-4 prize/zi.

Clofezona (PERCLUSONUL) este o combinaţie echimoleculară de clofexamid şi fenilbutazonă. Are o toleranţă digestivă superioară fenilbutazonei. Doza zilnică de 600-1200 mg poate fi redusă după obţinerea ameliorării clinice la 4-600 mg/zi.

Ketofenilbutazona (KETAZON) are aceeaşi eficacitate ca şi fenilbutazona dar este mai bine tolerată. Doza zilnica este de 750-1000 mg.

Antipirina (FENAZONA) şi aminofenazona sunt mai mult antipiretice şi analgezice. Se folosesc singure sau în diverse combinaţii medicamentoase.

Apazona (AZAPRAZONA) are eficacitate terapeutică similară fenilbutazonei, dar cu toleranţă superioară. Se pare că nu determină agranulocitoză. Are absorbţie digestivă bună. T 1/2 este de 20-24 h. Penetraţia în spaţiul articular este inceată. Pozologia este de 1200 mg/zi.

Derivaţii de oxicam sunt reprezentaţi de *piroxicam* (FELDEN). El blochează sinteza de PG şi inhibă în plus producţia de radicali superoxid. Concentraţia plasmatică maximă este la 2-4 ore de la administrarea orală. T 1/2 fiind de 38-45 h, doza medie de 20 mg se administrează în priză zilnică unică. După 7-10 zile de tratament se atinge un maxim de efect terapeutic care este asemănător cu cel al indometacinului, dar cu o toleranţă mai bună. Dintre reacţiile adverse sunt de reţinut cele digestive, alterarea funcţiei trombocitare şi uneori precipitarea crizei de bronhospasm la bolnavii cu hipersensibilitate la aspirină.

ANTIINFLAMATOARELE STEROIDIENE

Folosirea glucocorticoizilor în tratamentul bolilor reumatismale se bazează pe proprietăţile lor antiinflamatoare şi imunosupresive. În inflamaţie corticoizii intervin atât în fazele precoce (dilatare capilară, edem, migrare leucocitară, fagocitoză) cât şi în cele tardive (proliferarea capilară şi a fibroblaştilor, depunere de colagen, cicatrizare), modificând reacţiile faţă de agentul cauzal, evitând sau întârziind leziunile tisulare nocive şi prevenind complicaţiile fibrotice.

Efectul antiinflamator se produce prin mai multe mecanisme. Glucocorticoizii inhibă sinteza şi acţiunea unor mediatori chimici proinflamatori ca PG, histamină, kinine, complement. Se previne astfel creşterea permeabilităţii capilare cât şi eliberarea unor factori chemotactici pentru polimorfonucleare. Inhibarea sintezei PG se realizează prin impiedicarea eliberării acidului arahidonic din fosfolipidele membranare datorită blocării fosfolipazei A2. Capacitatea neutrofilelor de a răspunde la stimuli inflamatori este redusă pentru că este inhibată aderenţa acestor celule la endoteliul vascular ca şi migrarea lor în ţesuturi. Numărul

leucocitelor circulante creşte după administrarea de glucocorticoizi, datorită inhibiţiei migrării lor spre focarul inflamator şi prin mobilizarea lor din rezervele măduvei osoase. Prin stabilizarea membranelor lizozomale, glucocorticoizii împiedică eliberarea enzimatică cu evitarea efectelor nocive tisulare. Altă modalitate antiinflamatoare este inhibarea eliberării de Interleukină 1 (IL-1) de către macrofagele activate (fig. 4.1). Aceasta deoarece IL-1 este proinflamatoare prin stimularea PGE2 şi a colagenazei, prin creşterea sintezei hepatice de proteine ale fazei acute a inflamaţiei, prin stimularea proliferării fibroblastice, prin activarea limfocitelor T, prin rolul chemotactic faţă de polimorfonucleare. Efectul imunosupresor al glucocorticoizilor se produce prin scăderea numărului şi funcţiei celulelor care participă la răspunsul imun (monocite, limfocite). Monocitele şi limfocitele T sunt mai sensibile la acţiunea corticoizilor decât limfocitele B. Pentru scăderea funcţiei de producere de anticorpi este nevoie de doze mari de medicament.

Acţiunea favorabilă a corticoterapiei în bolile mediate de complexe imune este urmarea interferării inflamaţiei produsă de depunerea lor tisulară.

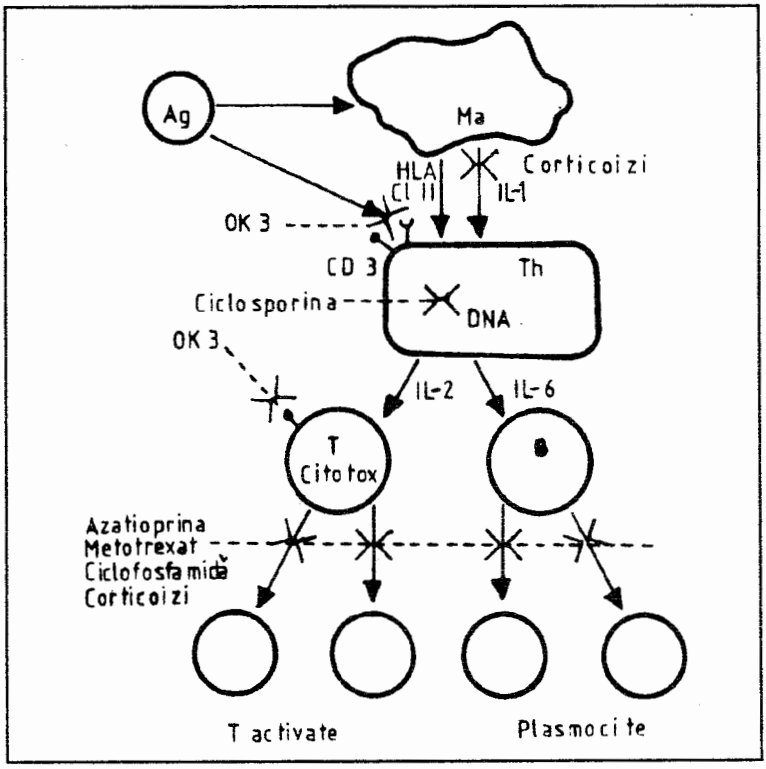


Fig. 4.1 Modul de acţiune al medicaţiei cortizonice şi imunosupresoare (modificat după 7)

Răspunsul imun celular este mult mai afectat datorită scăderii numărului de monocite circulante şi a întreruperii colaborării între macrofage şi limfocite T. Aceasta se realizează prin inhibarea eliberării de IL-1 de către macrofagul activat şi a blocării eliberării de limfokine (IL-2 şi gama-interferon) de către limfocitele T activate. Sunt interferate de asemenea evenimentele litice limfocit-celulă ţintă. Mecanismul molecular de acţiune al glucocorticoizilor se exercită prin intermediul unor receptori specifici intracelulari de care hormonii se leagă reversibil. Complexul format (hormon-receptor) pătrunde în nucleu unde interacţionează cu constituenţii cromozomiali şi modifică transcripţia informaţiei de pe DNA. Această acţiune va determina modificarea mRNA cu repercusiuni asupra sintezei de proteine şi enzime responsabile de efectele biologice ale glucocorticoizilor. Multiplele lor efecte se datoresc faptului că influenţează funcţia majorităţii celulelor. Anumite cazuri de rezistenţă la corticoterapie se asociază cu defecte de receptori.

Folosirea glucocorticoizilor în bolile inflamatoare reumatismale trebuie să ţină seama şi de **reacţiile lor adverse** care sunt:

— scăderea capacităţii de apărare a organismului prin inhibarea fagocitozei şi a digestiei intracelulare a microorganismelor;
— scăderea producţiei de interferon cu creşterea susceptibilităţii la infecţii virale, micotice, parazitare;
— creşterea catabolismului proteic şi favorizarea osteoporozei şi miopatiilor;
— creşterea glicemiei cu posibilitatea instalării diabetului zaharat;
— retenţie hidrosalină prin creşterea rezorbţiei tubulare de sodiu;
— creşterea eliminării urinare de calciu şi fosfor;
— mobilizarea acizilor graşi din depozite şi redistribuţia ţesutului adipos cu depuneri specifice (gât, faţă, ceafă);
— stimularea secreţiei gastrice de acid clorhidric, pepsină şi scăderea celei de mucus cu riscul apariţiei ulcerului;
— stimularea sistemului nervos central cu inducere de tulburări de comportament;
— tulburări oculare cu apariţia de cataractă;
— perturbarea funcţiei axului hipotalamo-hipofizo-cortico-suprarenalian.

Principalul hormon glucocorticoid fiziologic este hidrocortizonul secretat zilnic într-o cantitate medie de 20 mg. Ca şi produsele sintetice 11 *beta* hidroxilate (prednisolon, metil prednisolon, triamcinolon, dexametazona, betametazona), hidrocortizonul este activ ca atare local şi pe cale generală. Compuşii cu gruparea *ceto* la carbonul 11 (cortizonul şi prednisonul) sunt activi numai după 11 hidroxilare în ficat. De aceea ei se utilizează numai pe cale generală.

Principalii glucocorticoizi disponibili sunt:

— compuşii naturali: cortizonul şi hidrocortizonul;

— derivații delta cu o dublă legatură C1-C2: delta cortizonul (prednison) și delta hidrocortizon (prednisolon);

— derivații metilați și fluorați: metil prednisolon, triamcinolon, dexametazonă, betametazonă, parametazonă.

Utilizarea lor se face diferențiat în funcție de particularitățile lor farmacodinamice și farmacocinetice.

Analogii de sinteză ai cortizolului (hidrocortizon) diferă între ei prin T 1/2 plasmatic, puterea antiinflamatoare și retenția hidrosalină.

În funcție de T 1/2 biologic (scăderea la 1/2 a cantității totale de steroid din organism) glucocorticoizii pot fi:

— cu durată de acțiune scurtă (T 1/2 = 8-12 h) cortizonul și hidrocortizonul;

— cu durată de acțiune medie (T 1/2 = 12-36 h) prednisonul, prednisolonul, metil prednisolonul, triamcinolon;

— cu durată de acțiune lungă (T 1/2 =36-72 ore) dexametazona, betametazona, parametazona.

T 1/2 mai lung se corelează cu putere antiinflamtoare mai mare dar și cu riscul unei deprimări marcate a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian și insuficiență corticosuprarenaliană consecutivă.

Astfel, dexametazona are T 1/2 cel mai lung și capacitatea antiinflamatoare cea mai mare în comparație cu cortizonul care are T 1/2 cel mai scurt dar și un efect antiinflamator slab. De aceea dexametazona, datorită inhibiției puternice a axului hipofizo-suprarenalian, nu se folosește în terapii de lungă durată ci se folosește în cazurile care necesită nivele crescute de steroid pentru durate mici.

Cortizonul și hidrocortizonul au însă cea mai mare capacitate de retenție hidrosalină.

În bolile reumatismale inflamatoare inducerea și menținerea remisiunii bolii se face folosind preparate cu durată de acțiune medie de tipul prednisonului. Administrarea acestuia se face în una sau mai multe prize zilnice. Efectele sale antiinflamatoare și imunosupresive sunt mai intense la administrări zilnice multiple, modalitate care are însă urmări negative pe releul funcțional endocrin, chiar dacă doza de medicament este mică. Se consideră că 30 mg prednison/zi, timp de o săptămână, suprimă funcția hipofizară. Ideal, administrarea ar trebui făcută într-un mod care să se suprapună secreției diurne de cortizol permițând dezinhibiția nocturnă a hipofizei și secreția matinală de ACTH, concordant cu ritmul fiziologic al secreției.

În fazele acute ale bolii terapia poate fi inițiată cu prednison în doză de minimum 1 mg/kg/zi, fracționată în 3 prize. După obținerea remisiuniii clince se trece la o priză unică matinală. Dacă remisiunea persistă, doza unică zilnică poate fi redusă gradat cu 5 mg/săptămână până la 20 mg/zi. Apoi scăderea se face cu 1,5-2,5 mg/săptămână. Tratamentul de întreținere se face și trecând de la terapia

zilnică la cea alternantă prin administrarea unei doze duble de steroid la două zile în priză unică, modalitate cu efecte negative hipofizare mici dar şi cu efecte antiinflamatoare mai reduse. În ziua fără medicament bolnavul este sub influenţa cortizolului endogen.

Doza cea mai mare de prednison care poate fi administrată alternant, fără suprimarea funcţiei hipofizare normale, este de 80-100 mg. Trecerea de la administrarea zilnică la cea alternantă se face fie prin creşterea progresivă a dozei primei zile pe măsura scăderii până la suprimare a dozei celei de a doua zile (de ex. 20 mg/zi — 25/15 — 30/10 — 35/5 — 40/0), fie prin dublarea dozei din prima zi şi scăderea gradată a dozei din cea de a doua zi în trepte de 5 mg/3-5 zile până la 20 mg/zi, apoi cu trepte de 2,5 mg până la suprimare. În administrarea alternantă, doza de medicament se poate menţine constantă pentru perioade variate de timp, apoi în funcţie de starea clinico-biologică se scade treptat (20/0 — 17,5/0 ...) până la doza minimă la care se menţine remisiunea. Retragerea corticoterapiei poate să fie dublată de administrarea de AINS. După oprirea corticoterapiei refacerea funcţionalităţii hipofizare se face în timp variabil, mergând până la 9 luni. Riscul insuficienţei corticosuprarenale este mai mic în cazul administrării alternante.

Această suprimare a funcţiei hipofizare poate fi asimptomatică dacă nu apar stresuri severe (operaţii, infecţii, traumatisme). Oprirea tratamentului poate să fie urmată de redeşteptarea bolii şi/sau de semne de insuficienţă corticosuprarenală (astenie, hipoglicemie, hipotensiune etc.), caz în care se indică reintroducerea steroidului cu o retragere mai lentă.

Majoritatea glucocorticoizilor se administrează oral. Folosirea parenterală se face în cure scurte pentru terapia unor episoade acute ale unor boli inflamatoare cronice. O variantă a terapiei parenterale este „pulsterapia" în care doze mari de steroid se administrează parenteral într-un interval scurt de timp, cu efecte bune pentru mai multe săptămâni (ex. metil prednisolon *iv* 1 g/zi, 3 zile consecutiv).

Corticoterapia locală vizează realizarea unor concentraţii crescute de steroid în regiunea afectată, prin administrări intra şi periarticulare. Se folosesc preparate care nu necesită un proces de 11 hidroxilare prealabilă hepatică pentru a deveni active, cum sunt *hidrocortizonul acetat*, *triamcinolonul acetoid* (KENALOG), *betametazona* (DIPROPHOS), *metilprednisolon* (DEPOMEDROL). Dozele pentru o articulaţie variaza în raport cu volumul acesteia. Astfel, pentru articulaţiile mici ale membrelor se folosesc 2,5-15 mg prednisolon sau echivalent iar pentru articulaţiile mari 25-50 mg. Administrarea intraarticulară a acestor suspensii microcristaline poate declanşa o artrită pasageră datorită iritaţiei locale, fenomen similar atacului de gută. Intervalul între administrările intraarticulare trebuie să fie de minimum 4 săptămâni, altfel putându-se agrava leziunile osteocartilaginoase.

PARTICULARITĂŢI ALE PREPARATELOR CORTIZONICE

Prednisonul (PREDNISON, DECORTIN, ULTRACORTEN) este cel mai folosit preparat. 5 mg prednison au acelaşi efect antiinflamator ca 20 mg hidrocortizon sau 25 mg cortizon administrate oral. Are un efect slab de retenţie hidrosalină. Se administrează oral ca tablete de 1 sau 5 mg. Vârful concentraţiei plasmatice este la 1-2 h iar T 1/2 chimic este de 4 h iar cel biologic de 12-36 h. Devine activ dupa hidroxilare hepatică.

Prednisolonul (SUPERCORTIZOL, ULTRACORTEN H) este condiţionat în tablete (5 mg) şi fiole (25 mg/ml forma acetată). Are proprietăţi biologice similare prednisonului. Fiind 11 hidroxilat, nu are nevoie de pasaj hepatic pentru a deveni activ şi se poate administra local.

Metilprednisolonul (MEDROL) are efecte antiinflamatoare uşor superioare şi de retenţie hidrosalină inferioare prednisolonului. Se administrează oral ca atare şi sub formă acetată (DEPO- MEDROL) *im*, peri- şi intraarticular. Forma sodium succinată (SOLU- MEDROL) este hidrosolubilă şi se poate administra *iv* ca „pulsterapie". Pentru a fi activă trebuie să fie desuccinată hepatic, aşa că nu se administrează local.

Triamcinolonul (KENACORT, VOLON) este prednisolon fluorurat. Are efecte terapeutice şi adverse similare metil prednisolonului, dar nu produce retenţie hidrosalină. Incidenţa miopatiilor este însă mai mare. Se administrează oral şi în suspensie apoasă (trimacinolon acetonid) im sau local.

Hidrocortizonul (CORTIZOL) este folosit mai ales sub forma acetată în suspensie apoasă pentru administrări intra şi periarticulare.

Dexametazona (SUPERPREDNOL) are cel mai intens efect antiinflamator şi T 1/2 de 36-72 h, cu deprimare puternică a funcţiei hipofizare. Administrarea orală se face numai în cure scurte. Forma acetată în suspensie apoasă este folosită local iar preparatul sodium fosfat se administrează *im* sau *iv*. Dexametazona nu determină retenţie hidrosalină.

Betametazona este un izomer al dexametazonei şi are proprietăţi similare acestuia. Compusul betametazonă dipropionat (DIPROPHOS) este o suspensie microcristalină cu resorbţie lentă şi efect durabil iar preparatul sodium fosfat este hidrosolubil, se resoarbe rapid, are efect prompt, se prescrie local şi *im*.

ACTH-ul îşi exercită acţiunea prin intermediul hormonilor glucocorticoizi având aceleaşi indicaţii. Terapia cu ACTH are un risc mai mic de inducere a insuficienţei corticosuprarenale. Dezavantajele faţă de terapia cu glucocorticoizi sunt determinate de mai mulţi factori:

— se administrează numai parenteral;
— eliberare de cantităţi variabile de cortizol;

— stimulare şi eliberare concomitentă de androgeni şi mineralocorticoizi ce pot avea efecte nedorite;

— posibilitatea determinării de reacţii alergice.

Se administrează *im* sau *iv*.

Nivelul plasmatic al hidrocortizonului este maxim la 30 minute - 1 h din momentul injectării ACTH-ului şi revine la normal în 4 ore. Când se folosesc preparate de ACTH retard, nivelul maxim plasmatic al hidrocortizonului se atinge la 4 h şi revine la normal în 24 h.

Tetracosactidul (CORTROSYN) este un polipeptid de sinteză care conţine numai partea hormonală activă din molecula de ACTH, fără segmentul polipeptidic alergizant. 1 mg corespunde la 100 UI de ACTH. Se administrează *im* sau *iv* în doza de 0,25 mg/zi. Preparatele retard sunt prescrise în posologie de 1 mg/zi ca tratament de atac, ulterior 1 mg la 2-3 zile şi apoi chiar la o săptămână.

Tratamentul prelungit cu ACTH poate provoca inhibarea funcţiei axului hipotalamo-hipofizar, ca urmare a secreţiei excesive de hidrocortizon, intreruperea ulterioară bruscă putând declanşa fenomene de sevraj.

MEDICAŢIA IMUNOSUPRESOARE

Funcţionalitatea anormală a sistemului imun constituie un factor patogenic important în bolile inflamatoare reumatismale. Ca urmare a hiperfuncţiei aparatului imun apar o serie de reacţii inflamatoare tisulare. În cazul autointreţinerii acestor reacţii imune (în bolile autoimune) se dezvoltă un proces inflamator cronic tisular cu monocite/macrofage, limfocite, plasmocite cât şi cu proliferarea vaselor sanguine şi a fibroblaştilor cu creşterea consecutivă a cantităţii de ţesut conjunctiv.

Medicamentele cu acţiune imunosupresoare au rol important în deprimarea reacţiilor imune acţionând asupra celulelor implicate în răspunsul imun. Intervenţia lor se face atât asupra colaborării intercelulare macrofag/limfocit Th prin inhibarea eliberării de Interleukina 1 (IL 1) cât şi asupra limfocitelor care proliferează ca răspuns la stimulul antigenic (vezi fig. 4.1).

Blocarea IL-1 de către glucocorticoizi se repercutează asupra proliferării şi diferenţierii celulelor stem în timus şi asupra funcţiei limfocitelor Th care vor fi incapabile să secrete o serie de limfokine cu rol în controlul răspunsului imun celular şi humoral. De asemenea va fi afectată proliferarea celulelor endoteliale, sinoviale şi a fibroblastului, IL-1 fiind un important factor de creştere a acestor celule. Medicamentele imunosupresoare afectează transformarea blastică şi proliferarea limfocitelor B şi T prin interferarea sintezei acizilor nucleici sau a unor proteine enzimatice sau structurale. Acţiunea imunosupresoarelor se exercită în special asupra răspunsului imun primar, imediat după stimularea antigenică, în

faza inductoare a răspunsului imun. Sunt afectate celulele tinere cu potențial de transformare blastică și proliferare, în timp ce limfocitele mature și diferențiate în celule efectoare (plasmocite, limfocite T killer) sunt puțin sensibile la această medicație. Acțiunea limfocitelor Ts asupra celor Th se pare că este amplificată de medicația imunosupresoare.

Intervenția acestor medicamente la nivelul mecanismelor biochimice celulare cu alterarea moleculelor de DNA preformate sau interferarea sintezei acizilor nucleici este neselectivă. Aceasta va determina afectarea atât a răspunsului imun cât și a celorlalte celule ale organismului cu rată ridicată de multiplicare, cum sunt celulele hematopoietice medulare, epiteliul tubului digestiv, foliculii piloși, gonadele.

Acțiunea neselectivă a acestor medicamente explică **efectele secundare** reprezentate de:

— anemie, leucopenie, trombopenie;

— tulburări digestive (stomatite, gastrite, ulcer, diaree, hemoragii digestive);

— alopecie;

— sterilitate;

— infecții severe virale, bacteriene, fungice (virusul citomegalic, *Pneumocystis carinii*) datorate leucopeniei și deprimării răspunsului imun;

— potențial cancerigen datorită perturbării aparatului genetic al celulelor și deprimării imunității.

Folosirea terapiei imunosupresoare necesită mult discernamânt. Ea își găsește locul după insuccesul altor medicamente sau în situațiile de rezistență la corticoterapie sau corticodependență, în vederea reducerii dozelor de steroizi.

Indicațiile acestei terapii se referă la cazurile în care se înregistrează o hiperplazie anatomică a aparatului imun exprimată clinic prin adenopatii, splenomegalie și o hiperfuncție a acestuia manifestată clinic prin modificări de tip vasculitic, iar paraclinic prin hipergamaglobulinemie, prezența factorului reumatoid la titruri mari, crioglobulinemie.

Imunosupresoarele folosite în reumatologie sunt reprezentate de un număr mic de substanțe citostatice:

— agenți alchilanți: ciclofosfamida;

— analogi de sinteză ai purinelor și pirimidinelor: metotrexat, azatioprina.

Acestora li se adaugă ciclosporina, glucocorticoizii, timopoietina.

Ciclofosfamida (CYCLOPHOSPHAMID, CYTOXAN, ENDOXAN) își exercită acțiunea prin alchilarea moleculelor DNA cu tulburarea funcției lor. Replicarea DNA, sinteza RNA pe matricea DNA și sinteza ribozomală de proteine sunt impiedicate. Medicamentul acționează asupra DNA preformat, afectând dominant celulele tinere în diviziune dar și pe cele care nu se divid. Rezultatul este

scăderea numărului de limfocite T și B, blocarea sintezei de anticorpi și a sintezei de proteine implicate în răspunsul imun.

Ciclofosfamida se absoarbe bine digestiv, atingând vârful concentrației plasmatice într-o oră. Metaboliții hepatici (fosforamid iperita și acroleina) sunt cei care au rol alchilant. Ciclofosfamida se elimină ca atare sau ca metaboliți pe cale urinară sau digestivă. T 1/2 plasmatică este de 7 ore.

Pentru imunodepresie este avantajoasă administrarea continuă în doze mici pentru a bloca permanent imunoproliferarea. Dozele de 1,5 mg/kg/zi (medie 100 mg/zi), date în mod continuu, timp îndelungat, sunt eficiente în unele afecțiuni autoimune (granulomatoza Wegener, poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos diseminat).

În formele severe (nefropatie lupică) se poate administra o doză de 1 g/m^2 *iv* la 3-4 săptămâni.

Terapia are efecte secundare severe care-i limitează mult utilizarea, fiind contraindicată la tineri. În afara efectelor adverse comune tuturor citostaticelor, ciclofosfamida produce în mod specific cistită hemoragică sterilă ce este atribuită efectului iritant chimic al metaboliților care se elimină urinar. Acest efect advers poate fi înlăturat prin ingestia unor agenți uroprotectori de tipul acetilcisteinei sau mesna (2 mercaptoetansulfonatul de sodiu). Apariția hematuriei impune întreruperea tratamentului.

Metotrexatul este un analog structural al acidului folic cu afinitate crescută pentru dihidrofolatreductaza pe care o inhibă, blocând formarea acidului tetrahidrofolic (forma activă a acidului folic). Se întrerupe astfel sinteza și replicarea de DNA și prin aceasta funcția limfocitelor T si B.

Absorbția digestivă a medicamentului este mai bună la doze mici decât la doze mari. T 1/2 plasmatică este de 8 ore. Metabolizarea medicamentului este minimă, 50% eliminându-se ca atare în urină în 48 h. În primele 8 ore se elimină rapid o cantitate crescută de medicament iar în următoarele ore se elimină mult mai puțin. Administrarea concomitentă de medicamente nefrotoxice sau care reduc fluxul plasmatic renal încetinesc eliminarea, crescându-i toxicitatea. Riscul toxic este crescut în prezența insuficienței renale. Mici cantități de medicament sunt reținute în celule pentru timp îndelungat (în rinichi — săptămâni, în ficat — luni), sporindu-i toxicitatea.

Indicațiile majore sunt poliartrita reumatoidă a adultului și poliartrita psoriazică. Pentru evitarea fenomenelor toxice se administrează numai o dată pe săptămână. Doza de 7,5-15 mg se dă într-una sau în doua prize zilnice. După 3-4 săptămâni doza poate fi modificată în plus sau minus, în funcție de efectul clinic.

Efectele adverse cele mai frecvente ale dozelor mici administrate timp îndelungat în scop imunosupresiv sunt diferite de efectele dozelor mari administrate în neoplazii. Fibroza hepatică și pulmonară reprezintă complicațiile care survin

cu incidenţă crescută la pacienţii trataţi cu doze mici timp îndelungat. Ciroza hepatică a fost relatată în special la bolnavii cu poliartrită psoriazică şi la consumatorii de etanol. Nu există dovezi clinice majore despre acţiunea oncogenă a medicamentului în cazul tratamentului îndelungat. Tratamentul cu metotrexat impune controlul lunar al hemogramei, explorarea funcţiei renale şi hepatice. Insuficienţa renală şi hepatică constituie contraindicaţii ale tratamentului.

Azatioprina (IMURAN, IMUREL) este un derivat nitroimidazol de mercaptopurină convertit iniţial în organism în 6 mercaptopurină şi ulterior transformat într-un nucleotid purinic atipic ce inhibă formarea adeninguaninnucleotidazei şi implicit sinteza de DNA şi RNA. După administrare orală se absoarbe bine digestiv. Prin metabolizare se transformă în acid tiouric (sub acţiunea xantinoxidazei) şi în 6 mercaptopurină. Inhibitorii xantinoxidazei (allopurinol) impiedică inactivarea medicamentului şi-i cresc toxicitatea. Asocierea celor două impune scăderea dozelor de azatioprină. Deoarece eliminarea drogului şi a metaboliţilor săi se face urinar, în insuficienţa renală se impune scăderea dozelor. Tratamentul se începe cu 1 mg/kg/zi, doză ce poate fi mărită până la 2,5 mg/kg/zi după 6-9 săptămâni în cazul unor efecte clinice modeste.

Efectele adverse ale medicamentului sunt relativ rare datorită dozelor mici folosite în scop imunosupresor. Ele sunt hematologice (citopenie), digestive, scăderea rezistenţei la infecţii.

Ciclosporina este un peptid produs de o ciupercă (*Tolypocladium inflatum*) cu acţiune imunosupresoare, fără a fi însă un citostatic. Ţinta moleculară a ciclosporinei este o familie de proteine (ciclofiline) larg distribuite în ţesutul limfatic şi de care se leagă cu mare afinitate. Inhibă în special limfocitele Th cu repercusiuni asupra sintezei de limfokine şi de IL-2. Blocarea IL-2 are repercusiuni asupra limfocitelor T efectoare şi a celulelor NK (Natural Killer).

După o absorbţie incompletă digestivă atinge un vârf de concentraţie plasmatică la 6 ore. În circulaţie este distribuit 60% în eritrocite, 10-20% în leucocite şi restul este fixat pe proteinele plasmatice. T 1/2 plasmatic este de 6 ore. Este metabolizat hepatic de sistemul citocromic P450. Medicamentele ce stimulează activitatea citocromului P450 (fenitoin, fenobarbital etc.) îi cresc eliminarea iar cele ce o reduc (eritromicina, amfotericina B etc.) i-o scad. Produşii de metabolism hepatic se elimină biliar.

Efectele toxice ale ciclosporinei se manifestă în special renal la nivelul celulelor endoteliale, tubilor contorţi proximali, celulelor musculare netede ale vaselor mici, scăzând în final fluxul plasmatic renal şi filtratul glomerular. Afectarea toxică hepatică se manifestă prin creşterea enzimelor şi a bilirubinei, fenomene reversibile la întreruperea tratamentului. În cursul tratamentului mai pot să apară crize epileptiforme, tremor, hipertensiune arterială, hipertrofie gingivală, rash cutanat, hirsutism, ginecomastie. Ciclosporina se recomandă în lupusul eritematos sistemic, în poliartrita reumatoidă, în cea psoriazică, în uveită, în afara

celorlalte indicații ale drogului. Toxicitatea medicamentului este mică la dozele uzuale de 3-5 mg/kg/zi.

FK 506 este indicativul unui antibiotic în curs de testare care are proprietăți imunosupresoare superioare ciclosporinei și cu efecte adverse mult mai reduse.

Sulfasalazina (SALAZOPYRIN) este o combinație a unei sulfonamide antimicrobiene și a unui antiinflamator. Se dovedește a avea eficiență în cazurile de asociere a unei poliartrite reumatoide cu suferința digestivă colonică. În afara efectului antiinflamator i se mai atribuie și un potențial efect imunosupresor prin impiedicarea transformării limfocitelor și suprimarea activității celulelor NK.

Anticorpii monoclonali au deschis noi perspective în terapia imunosupresoare, datorită acțiunii lor selective și specifice asupra unor clone celulare.

Anticorpii monoclonali OKT3 sunt specifici epitopului CD3 (cluster designations) al limfocitului T care este esențial în procesul de activare celulară. Complexarea anticorpului monoclonal cu epitopul respectiv blochează funcția limfocitului T în relațiile cu celulele prezentatoare de antigen și cu alte limfocite. Indicația majoră a anticorpilor monoclonali o reprezintă reacția de respingere a grefei. În prezent s-a încercat acest tip de tratament în vasculitele sistemice rezistente la terapia convențională, înscriindu-se rezultate favorabile.

Serurile antitimocitar și **antilimfocitar** scad numărul și funcția limfocitelor derivate din timus. Frecvența mare a reacțiilor alergice le limitează foarte mult utilizarea. Cu toate acestea, deși sunt încă utilizate ca modalitate imunosupresivă, în reumatologie sunt folosite excepțional de rar.

MEDICAMENTE SPECIFICE UNOR BOLI REUMATISMALE INFLAMATOARE CRONICE (REMITIVE)

Aceste medicamente folosite mai ales pentru tratamentul de fond al poliartritei reumatoide au acțiune lentă dar persistentă asupra procesului inflamator. Deoarece efectul lor se instalează lent, se administrează simultan cu AINS până la obținerea răspunsului terapeutic. Efectul odată instalat se poate trece la doze de întreținere. După întreruperea administrării, efectul persistă luni de zile.

Unele dintre aceste medicamente au avut inițial și alte utilizări clinice, fără o legătură cu bolile reumatismale.

Sărurile de aur, folosite în tratamentul de fond al poliartritei reumatoide își dovedesc eficiența după aproximativ două luni de la începerea terapiei, fiind capabile să oprească progresia bolii și să inducă remisiune.

Mecanismul de acțiune se bazează pe inhibarea unor procese biologice implicate în progresia bolii. Acestea includ:

— inhibarea migrării macrofagelor și polinuclearelor;

— inhibarea funcţiilor mononuclearelor şi deprimarea consecutivă a răspunsului imun cu scăderea concentraţiei de factor reumatoid şi imunoglobuline;

— inhibarea activităţii enzimelor lizozomale şi a altor enzime prin blocarea grupărilor sulfhidril;

— inhibarea sintezei PG şi interferarea acţiunii complementului.

Sărurile de aur se acumulează în organele cu sistem reticulo-endotelial, bine reprezentat în lizozomii sinoviocitelor A şi în macrofagele din sinoviala inflamată. Proprietăţile farmacocinetice sunt complexe şi variază în funcţie de preparat şi de durata terapiei.

Sărurile de aur sunt preparate diferite pentru administrare parenterală sau orală.

Sărurile de aur injectabile sunt compuşi care se absorb rapid după administrare *im* atingând vârful concentraţiei plasmatice la 2-6 h. În circulaţie 95% se leagă de proteine. T 1/2 este de aproximativ 7 zile pentru o doză de 50 mg, lungindu-se după administrări succesive. După doza cumulată de 1 g, aproximativ 60% din cantitatea administrată este reţinută în organism, în macrofagele diverselor ţesuturi, în hepatocit, în epiteliul tubului renal, în tubii seminiferi. Concentraţia aurului în sinoviala inflamată este 50% din cea plasmatică, fiind de circa 10 ori mai mare ca în muşchiul scheletic, os, ţesut adipos. Eliminarea din organism se face lent pe cale renală (60-90%) şi digestivă. După oprirea tratamentului excreţia renală poate continua 40-80 zile. În ficatul şi pielea bolnavilor sărurile de aur pot fi detectate mulţi ani după oprirea tratamentului.

Aurothioglucoza (SOLGANAL) conţine 50% aur. Este o suspensie uleioasă dozată 50 mg/ml.

Aurothiomalatul de sodiu (TAUREDON, MYOCHRYSINE) este soluţie apoasă cu 50% aur. Schema de tratament este cu administrare *im* progresivă pentru a testa toleranţa bolnavului. Se administrează săptămânal întâi 10 mg, apoi 20 mg, 50 mg şi se continuă cu 50 mg până la doza totală de 1 g, după care în cazul unui răspuns favorabil se continuă cu 50 mg la 2 săptămâni, câteva luni, şi după aceea la 3 săptămâni şi în final lunar, pe perioadă nelimitată dacă efectul este bun şi nu apar reacţii adverse.

Aurothiosulfatul de sodiu (SANOCHRYSIN) se administrează *iv* în prize săptămânale, în doze progresive plecându-se de la 25 mg. Continuarea tratamentului se face după aceleaşi principii.

Sărurile de aur orale (AURANOFIN) au 3 mg substanţă/capsulă gelatinoasă. După o absorbţie rapidă, 80% circulă legate de proteine. Doza terapeutică de 6 mg/zi se administrează pentru minimum 3 luni. Se elimină predominant digestiv. Efectele secundare ale tuturor formelor includ în ordinea frecvenţei: reacţii cutanate (dermatită exfoliativă), leziuni ale mucoaselor (stomatită, faringită, gastrită), afectare renală (proteinurie mergând până la sindrom nefrotic), discrazii sanguine (citopenii), encefalite, nevrite periferice. O strictă supraveghere a

bolnavilor (examen repetat al tegumentelor şi mucoaselor, examen de urină, hemogramă) în timpul tratamentului previne apariţia efectelor adverse. Eozinofilia impune oprirea tratamentului. Apariţia sindromului nefrotic necesită tratament cu glucocorticoizi după oprirea drogului. Excreţia sărurilor de aur este amplificată de D-penicilamină şi de N-acetilcisteină.

Preparatele orale ale sărurilor de aur sunt mai bine tolerate şi sunt însoţite mai rar de efecte secundare.

Administrarea concomitentă a sărurilor de aur cu fenilbutazonă, antimalarice de sinteză, imunosupresoare este contraindicată din cauza sumării efectelor adverse hematologice. Nu este indicată nici administrarea simultană cu glucocorticoizi. Dacă crizoterapia s-a iniţiat la un pacient care primeşte steroizi, aceştia vor trebui opriţi înaintea acumulării unei doze de 400- 600 mg aur.

Antimalaricele de sinteză inhibă chemotactismul polimorfonuclearelor şi stabilizează membranele lizozomale. Intervin şi în răspunsul imun prin diminuarea funcţiilor macrofagului şi ale limfocitului T. Au afinitate mare pentru melanină, concentrându-se în epiderm, ceea ce face ca sensibilitatea pielii să scadă la razele UV. Fenomenul justifică utilizarea lor în lupusul discoid şi în cel sistemic. Prin cuplare cu porfirinele hepatice favorizează eliminarea acestora.

Cei doi compuşi reprezentativi, *clorochina* şi *hidroxiclorochina*, au proprietăţi farmacocinetice similare. Ambii se absorb bine digestiv. Medicamentul se distribuie lent în diverse ţesuturi unde este reţinut, ceea ce impune o doză de încărcare. Se elimină urinar ca atare şi sub formă de metaboliţi hepatici. Eliminarea urinară a medicamentelor poate continua luni sau ani de la oprirea administrării lor. Concentraţiile tisulare de medicament sunt mult mai mari decât cele sanguine.

Hidroxiclorochina (PLAQUENIL) se administrează în doză iniţială de 400-600 mg/zi timp de 2 luni, după care se trece la doza de întreţinere care este de 200-400 mg/zi. Ameliorarea clinică se produce după minimum 6 săptămâni. Apariţia efectelor adverse sau absenţa oricărui beneficiu după 6 luni de tratament recomandă oprirea lui.

Pentru prevenirea celor mai severe efecte adverse, cele oftalmologice, se recomandă examen de specialitate atât la începutul tratamentului cât şi pe parcursul lui, la fiecare 6 luni şi la cele mai mici acuze specifice. Leziunile retiniene sunt ireversibile şi duc la pierderea vederii. Depozitele corneene se remit în timp după oprirea tratamentului.

Alte efecte secundare includ tulburări digestive, manifestări cutanate (hiperpigmentare cutanată, albirea părului, prurit, erupţii), perturbări hematologice (crize de hemoliză la bolnavii cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază), tulburări nervoase.

D-penicilamina este un aminoacid sulfurat folosit pentru proprietăţile sale chelatoare faţă de metalele grele. Reduce concentraţia factorului reumatoid

consecutiv fragmentării acestuia prin ruperea punților disulfidice intramoleculare. Se absoarbe bine digestiv. Trebuie administrat pe stomacul gol, alimentele reducându-i absorbția. Circulă fixat pe proteinele plasmatice în proporție de 80%. După metabolizare hepatică este eliminat urinar. Tratamentul se începe cu 125-250 mg/zi în priză unică. După 1-3 luni de tratament doza poate fi crescută până la 750-1000 mg/zi. Efectul favorabil maxim se vede după 6 luni. Deși este un medicament eficace, se utilizează puțin din cauza efectelor adverse severe. Tulburările hematologice sunt extrem de grave (leucopenie chiar agranulocitoză, anemie aplastică, trombopenie). Glomerulonefrita membranoasă se manifestă prin proteinurie severă, existând riscul sindromului nefrotic. După un tratament prelungit pot să apară miastenia gravis, pemfigus, sindrom Goodpasture, lupus medicamentos. La 45% dintre bolnavii tratați cu D-penicilamina apar anticorpi antinucleari. Medicamentul se poate asocia cu glucocorticoizi sau unele AINS. Posibilitatea sumării efectelor adverse hematologice interzice asocierea cu derivații pirazolonici sau cu imunosupresoare. D-penicilamina reduce efectele terapeutice ale sărurilor de aur.

BIBLIOGRAFIE

1. Behrens T.W., Goodwine G.S.-Glucocorticoids-in „Arthritis and allied conditions" 1th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.604
2. Bloomfield S.S.-Analgesic drugs-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz(Ed)-Lippincott 1990 p.785
3. Cannon G.W., Ward G.R.-Cytotoxic drugs and sulfasalazina-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.563
4. Easterbrook M.-Ocular effects and safety of antimalarial agents- Amer. J.Med.1988/86/45
5. Jaffe I.A.-Penicillamina-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.593
6. Hess E.V.,Tangnijkul Y.-A rational approach to nonsteroidal antiinflammatory therapy- Rational drugs therapy 1986/20/589
7. Handschumacher R.P.-Drugs used for immunosupression-in „Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics" 8th Ed- Pergamon press 1990 p.574
8. Inham W.H.-Nonsteroidal antiinflammatory drugs assessment of risks-Europ.J.of Rheum. and Inflam.1987/8/3
9. Mathieson P.W., Cobold S.P., Halle G., Clark M.R.-Monoclonal antibody therapy in systemic vasculitis- N.Engl. J.Med. 1990/323/4
10. Paulus H.E., Furst D.E.-Aspirin and other nonsteroidal antiinflamatory drugs-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.507
11. Neustadt D.H.-Systemic corticosteroids-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz(Ed)-Lippincott 1990 p.805
12. Runge L.A.-Antimalarials-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.556
13. SkoseyJ.L.-Gold compounds-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.544
14. Tubiana M., Balafraj M.-Cortisonotherapies intraveineuse a fortes doses- EULAR Bull 1985/XIV/2
15. Tugwell P., Bennet K., Gent.-Methotrexat in rheumatoid arthritis-Ann.Int.Med. 1987/107/549

5 REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

Reumatismul articular acut denumit şi reumatism Bouillaud este o boală inflamatoare acută determinată de infecţia faringo- amigdaliană cu streptococ *beta* hemolitic grupa A care poate afecta inima, articulaţiile, sistemul nervos central, pielea, ţesutul subcutanat. Boala se poate manifesta prin apariţia izolată sau în asociere a unei poliartrite migratorii cu cardită şi/sau coree.

ETIOLOGIE, INCIDENŢĂ ŞI EPIDEMIOLOGIE

Streptococul este agentul etiologic al bolii. Structura complexă a capsulei acestuia permite clasificarea germenelui în mai multe grupe desemnate cu litere de la A la N, în funcţie de polizaharidul capsular.

Grupa A are posibilitatea să sintetizeze o varietate de produşi antigenici care pot hemoliză eritrocitele (streptolizina A şi S), pot dizolva fibrina şi acidul hialuronic din ţesutul conjunctiv (streptochinaza, hialuronidaza) şi pot denatura proteinele (nicotinamidnucleotidaza şi deoxiribonucleaza).

Anticorpii ce apar ca răspuns la aceşti produşi antigenici extracelulari sunt utili pentru diagnosticul bolii. Proprietăţile hemolitice ale streptococului stau la baza clasificării lui în *beta* hemolitic, *alfa* hemolitc şi *gama* nehemolitic.

Streptococul *beta* hemolitic este capabil să producă hemoliza completă prin hemolizine. Această acţiune scade la cel *alfa* hemolitic şi lipseşte la streptococul *gama* nehemolitic. În cadrul grupului A se disting aproximativ 80 de serotipuri de streptococ. Marea varietate de serotipuri este dată de proteina M a capsulei streptococice. Aceasta este o substanţă puternic antigenică dotată şi cu proprietatea de a rezista fagocitozei celulelor polimorfonucleare. Grupa A de streptococ determină frecvent infecţii faringo-amigdaliene şi ale pielii. Infecţiile cutanate nu determină reumatism Bouillaud. Tipurile cu cea mai mare capacitate de a induce boala sunt 5, 14, 19, şi 24. Existenţa multiplelor serotipuri face posibilă reinfecţia şi recidiva bolii. Legătura între reumatismul articular acut şi infecţia streptococică este susţinută de demonstrarea titrului crescut de anticorpi faţă de antigene streptococice şi de posibilitatea prevenirii atacului primar şi secundar prin tratarea promptă a infecţiilor cu antibiotice.

Boala survine frecvent la copii de vârsta şcolară între 5 şi 15 ani, mai rar la tineri şi adulţi. Incidenţa exactă a acestei boli este dificil de stabilit din cauza

existenței unor episoade asimptomatice, în special de cardită, detectate tardiv prin diagnosticarea sechelelor valvulare. Se apreciază că frecvența variază între 0,1% și 3%, boala apărând mai frecvent după faringite severe exsudative. Apariția bolii depinde de persistența stereptococului în faringe și de amplitudinea răspunsului imun pe care îl induce. Tratamentul prompt al faringitei streptococice cu penicilină previne apariția bolii. Factorii de mediu ca supraaglomerarea, nutriția inadecvată și igiena defectuoasă cresc riscul la boală. Pacienții cu antecedente de reumatism Bouillaud rămân cu risc crescut de recidive pentru toată viața. Riscul recidivelor este mai mare la bolnavii cu afectare cardiacă și la cei la care persistă infecția streptococică. El scade odată cu creșterea în vârstă și este invers proporțional cu intervalul de timp dintre atacul primar și prima recidivă.

PATOGENIE

Mecanismul prin care streptococul *beta* hemolitic grupa A induce leziuni inflamatoare la nivelul articulațiilor, inimii sau sistemului nervos central rămâne incomplet cunoscut. S-au avansat o serie de teorii incluzând efectele toxice directe ale streptolizinelor S și O, rolul complexelor imune antigen streptococic/anticorp antistreptococic sau fenomene autoimune. Majoritatea autorilor susțin teoria conform căreia reumatismul articular acut este o boală autoimună care are la bază similitudini între anumite componente ale streptococului și antigene tisulare din inimă, capsula articulară și neuron. Componentele peretelui celular al streptococului conțin determinanți antigenici similari cu cei ai țesuturilor umane. Cea mai studiată cross-reactanță este între streptococ și inimă.

Anticorpii ce apar ca o consecință a infecției streptococice reacționează încrucișat cu diverse antigene tisulare. Argumente în favoareea acestei teorii sunt susținute de:

— existența unei perioade de latență între infecția faringiană și debutul bolii;

— lipsa evidențierii germenelui sau a produșilor lui la nivelul leziunilor;

— detectarea de anticorpi anticardiaci la aproximativ 80% dintre bolnavi în faza acută de boală;

— descoperirea prin imunofluorescență a depozitelor focale de IgG și complement în inima bolnavilor care au decedat ca urmare a formelor severe de boală;

— identificarea în serul pacienților cu coree Sydenham a anticorpilor care reacționează cu nucleii caudali și subtalamici.

Anticorpii față de glicoproteine streptococice reacționează cu structuri chimice asemănătoare cu componentele valvulare și sunt implicați în producerea endocarditei. Antigenele proteice determină apariția de anticorpi cu specificitate

față de fibra miocardică iar cei antihialuronidază sunt implicați în producerea artritei.

Dezvoltarea reumatismului articular acut presupune și existența unei predispoziții genetice care este susținută de:

— tendința bolnavilor de a face recidive;

— tendința bolii de a afecta mai mulți membri ai aceleași familii;

— identificarea mai frecventă a anumitor tipuri HLA;

— incidența scăzută a bolii comparativ cu frecvența crescută a infecției streptococice.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Boala se caracterizează histologic prin leziuni inflamatoare exsudative și proliferative prezente în special la nivelul inimii, articulațiilor și vaselor sanguine.

Leziunile inflamatoare exsudative se întâlnesc mai ales la începutul bolii și constau din tumefacția și fragmentarea fibrelor de colagen, edem mucoid al substanței fundamentale a țesutului conjunctiv, infiltrație celulară și degenerare fibrinoidă.

Leziunile exsudative sunt dominante la nivelul articulațiilor, seroaselor, vaselor sanguine și valvelor cardiace. Ele pot regresa spontan, lent, uneori fără urmări.

Leziunile proliferativ granulomatoase se dezvoltă tardiv și sunt urmarea reacției celulare la colagenul alterat. Aceste leziuni se întâlnesc în miocard, caracteristic fiind nodulul Aschoff considerat ca o leziune patognomonică a bolii.

Nodulul plasat în miocard, lângă vasele mici, se caracterizează printr-o masa centrală de fibrinoid înconjurată de limfocite, plasmocite, celule bazofile și celule multinucleate. Dintre acestea sunt caracteristice celulele Anitchikow (celule în „ochi de bufniță") a căror origine este considerată a fi miocitară sau mezenchimală. Leziunea granulomatoasă este persistentă și nu se corelează cu perioadele de activitate a bolii. Nodulul Aschoff poate fi întâlnit și la bolnavii care nu prezintă semne clinice și biologice de activitate a bolii. Tardiv se produce fibrozarea leziunilor granulomatoase, constituindu-se cicatrice fibroase localizate perivascular între fibrele musculare.

Leziunile inflamatoare miocardice includ în afara miocarditei focale dominată de prezența nodulului Aschoff și leziuni interstițiale difuze și ale țesutului de conducere. Afectarea endocardului valvular este responsabilă de consecințele grave și tardive ale bolii. Inițial cuspidele sunt edematiate, apoi apar verucile endocardice formate prin degenerarea fibrelor de colagen, dezintegrarea celulelor de suprafață și agregare trombocitară. Leziunile inflamatoare acute se pot croniciza, proces care duce la îngroșarea și fibrozarea cuspidelor, la fuzionarea

comisurilor şi la scurtarea cordajelor tendinoase. Valvele cel mai des afectate sunt cea mitrală, urmată ca frecvenţă de valva aortică, tricuspidă şi foarte rar de valva pulmonară. Consecinţele afectării valvelor cardiace se exprimă în timp prin stenoze sau insuficienţe.

Leziunile pericardice constau din exsudate serofibrinoase a căror vindecare poate duce la apariţia de aderenţe fibroase, dar fără dezvoltarea unei pericardite constrictive.

Procesele inflamatoare pot interesa difuz şi vasele, în special arterele mari şi arteriolele în orice zonă, inclusiv teritoriul coronar.

Leziunile extracardiace se întâlnesc frecvent la nivelul articulaţiilor, sistemului nervos central şi ţesutului subcutan.

Modificarea articulară este dominată de exsudare, prin afectarea sinovialei, dar fără leziuni cartilaginoase. Vindecarea se face fără sechele, deoarece nu se formează panus articular şi nu se produc eroziuni articulare.

Nodulii subcutanaţi prezenţi în faza acută a bolii au multe trăsături comune cu nodulii Aschoff, fiind formaţi dintr-o zonă centrală de necroză fibrinoidă, înconjurată de histiocite, fibroblaşti şi limfocite. Eritemul marginat nu prezintă leziuni histopatologice specifice.

La nivelul sistemului nervos central nu s-au descris leziuni caracteristice, coreea Sydenham vindecându-se fără sechele.

SIMPTOMATOLOGIE

Tabloul clinic al bolii survine după o perioadă de latenţă de 1-5 săptămâni de la infecţia streptococică faringoamigdaliană. Debutul bolii poate fi brutal, dacă prima manifestarea este artrita acută sau insidios dacă manifestarea iniţială este cardită.

Artrita se întâlneşte la aproximativ 75% dintre bolnavi. Incidenţa manifestărilor articulare creşte cu vârsta, astfel încât la adult boala se manifestă în special prin artrită.

Atingerea articulară poate fi mono- sau poliarticulară, caracteristic fiind faptul că este migratorie, fugace şi prinde articulaţiile mari (glezne, genunchi, coate, pumni) într-o succesiune rapidă. Fiecare articulaţie este afectată timp de 3-5 zile. Când tratamentul antiinflamator este instituit precoce, interesările pot fi mono sau oligoarticulare. Durata poliartritei este de 2-3 săptămâni, vindecarea făcându-se complet, fără sechele. Articulaţiile mai rar afectate sunt şoldul şi articulaţiile mici ale mâinilor şi picioarelor. Într-un procent mic sunt afectaţi umerii şi extrem de rar articulaţiile temporo-mandibulară, sterno-claviculară şi ale coloanei vertebrale.

Țesuturile periarticulare sunt tumefiate, calde, roșii și extrem de dureroase la mobilizare. Răspunsul la terapia cu salicilați este prompt, putând fi considerat ca un test terapeutic pentru boală.

Cardita apare la 40-50% dintre pacienți și este mult mai frecventă la copii decât la adulți, și mai mult la fete decât la băieți.

Simptomele și semnele clinice ale carditei reflectă prezența leziunilor inflamatoare la nivelul endocardului, miocardului și pericardului.

Endocardita se manifestă clinic prin modificarea zgomotelor cardiace, apariția de sufluri noi și modificarea celor preexistente. Cel mai frecvent apar trei tipuri de sufluri:

— suflul sistolic de regurgitare mitrală, care este cel mai des întâlnit. El are localizare apexiană, iradiază în axilă, este de tonalitate înaltă și nu se schimbă cu poziția. Trebuie diferențiat de suflurile funcționale care au intensitate mai mică și sunt modificate de respirație și schimbarea de poziție;

— suflul mezodiastolic, urmare a creșterii fluxului prin orificiul mitral, are o tonalitate joasă, începe după zgomotul trei și se termină inaintea zgomotului întâi; se diferențiază de stetacustica din stenoza mitrală prin absența clacmentului de deschidere a mitralei, a suflului presistolic și a accentuării zgomotului întâi în focarul mitralei;

— suflul diastolic aortic exprimă apariția unei regurgitări aortice și se aude bine pe marginea stângă a sternului și în focarul aortei.

Stenozele orificiale produse de endocardita reumatică apar tardiv, ca urmare a cronicizării procesului inflamator.

Miocardita se manifestă prin diverse tulburări de ritm (tahicardie sinusală sau paroxistică, extrasistolie, fibrilație atrială), tulburări de conducere atrioventriculară (bloc de gradul I și mai rar de gradul II și III), cardiomegalie, galop protodiastolic și presistolic, fenomene de insuficiență cardiacă.

Pericardita se manifestă prin durere pericardică specifică, frecătură pericardică sau mai rar revărsat pericardic.

Afectarea celor trei straturi cardiace menționate realizează pancardita acută reumatică.

Corea sydenham este o manifestare relativ rară, survenind la 15% dintre bolnavi, în special copii între 9 și 12 ani. Apare tardiv, la aproximativ 2 luni de la infecția streptococică. Se asociază frecvent cu cardita, apariția coreei survenind când semnele carditei încep să se șteargă. Debutul este gradat, fiind precedată de o labilitate emoțională. Manifestările caracteristice constau din tulburări de coordonare exprimate prin mișcări involuntare ale membrelor, mușchilor feței, tulburări de scris.

Nodulii subcutanați apar frecvent pe suprafețele de extensie ale antebrațelor (genunchi, coate, umeri, occiput) și coexistă cu semnele clinice ale

carditei. Sunt duri, nedureroşi, neaderenţi la planurile profunde şi au dimensiuni diferite ce variază de la câţiva mm la 5 cm.

Eritemul marginat se manifestă ca o erupţie cutanată localizată pe trunchi, faţă sau coapse, nedureroasă, nepruriginoasă, fugace, formată din macule eritematoase neregulate şi inegale, uneori cu centrul palid şi periferia mai roşie. Manifestările cutanate şi subcutanate sunt rare şi nu apar niciodată singure. Ele însoţesc artrita, cardita sau corea. Toate manifestările clinice prezentate au fost considerate majore în criteriile Jones revizuite.

Alte trăsături clinice care pot fi întâlnite sunt nespecifice, fiind considerate manifestări minore. Acestea includ artralgii, febră, antecedente de reumatism articular acut sau evidenţierea bolii cardiace reumatismale.

Tabloul clinic al bolii mai poate fi exprimat prin dureri abdominale legate de distensia capsulei hepatice ca urmare a decompensării cardiace, epistaxis, manifestări pulmonare nespecifice (pneumonie şi pleurezie reumatică).

EXPLORĂRI PARACLINICE

Investigaţiile urmăresc demonstrarea infecţiei cu streptococ *beta* hemolitic grup A şi a semnelor generale şi locale de inflamaţie acută.

Infecţia streptococică poate fi pusă în evidenţă direct prin culturi din exsudatul faringian sau indirect prin demonstrarea unui titru crescut de anticorpi, antistreptolizina O (ASLO), antidezoxiribonucleaza B, antihialuronidaza, antistreptokinaza. Aproximativ 80% dintre bolnavi au titrul ASLO crescut începând cu săptămâna a doua de la debutul bolii.

Semnele generale de inflamaţie acută cuprind creşterea VSH (depăşind adesea 90 mm/h), leucocitoza (12 000 - 20 000 leucocite/mm^3), apariţia şi creşterea nivelului seric al proteinei C reactive, creşterea *alfa*-2 globulinei şi a fibrinogenului. Aceste investigaţii sunt utile şi pentru monitorizarea evoluţiei procesului inflamator.

Semnele locale de inflamaţie acută sunt susţinute de examenul lichidului articular care conţine un număr crescut de polimorfonucleare. Lichidul este steril, cu o concentraţie normală de mucină şi cu nivelul complementului similar cu cel seric.

Alte anomalii paraclinice sugerează afectarea cardiacă. Dintre acestea sunt de menţionat anomaliile ECG: prelungirea intervalului P-R, tulburări de ritm, uneori semne electrice sugestive pentru pericardită. În timpul bolii acute se mai pot întâlni anomalii paraclinice care sugerează o disfuncţie renală (proteinurie şi/sau hematurie) şi hepatică (creşteri de TGP, TGO, fosfatază alcalină).

DIAGNOSTIC

Deoarece nici una dintre manifestările clinice sau perturbările biologice prezentate, luată izolat, nu este patognomonică pentru reumatismul articular acut, în stabilirea diagnosticului se apelează la criteriile lui Jones (1944) revizuite de Asociaţia Americană de Cardiologie.

— Manifestări majore:
- cardită;
- poliartrită;
- coree;
- eritem marginat;
- noduli subcutanaţi.

— Manifestări minore:
- clinice
  - — antecedente de boală sau boală cardiacă reumatismală;
  - — artralgii;
  - — febră.
- laborator
  - — teste inflamatoare (VSH, proteina C reactivă, leucocitoza),
  - — alungire interval P-R,
  - — argumente în favoarea infecţiei streptococice (exsudat faringian, ASLO, scarlatina în antecedentele apropiate).

Prezenţa a două criterii majore sau a unuia major şi a două minore indică o mare probabilitate pentru boală cu condiţia demonstrării infecţiei streptococice faringo-amigdaliene în antecedentele patologice apropiate.

O excepţie o constituie corea Sydenham care survine după o perioadă mare de latenţă de la infecţia streptococică. În această situaţie este posibil ca titrurile de anticorpi antistreptococici anterior ridicate să revină la normal în momentul debutului manifestărilor neurologice. În lipsa dovezilor infecţiei streptococice creşte numărul afecţiunilor cu care trebuie făcut diagnosticul diferenţial.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Artrita din reumatismul Bouillaud trebuie diferenţiată de artritele din diverse boli infecţioase sau boli de sistem. Dintre artritele infecţioase, artrita gonococică este cea care poate crea confuzii, datorită faptului că poate să se manifeste ca o poliartrită fugace sau ca o monoartrită sau oligoartrită fixă. Culturile din lichidul articular pot lămuri diagnosticul.

Artrita acută reactivă poate surveni după infecţii variate ca cele cu: virusul rubeolei, *Yersinia enterocolitică* etc.

Infecţiile cu *Yersinia enterocolitică* pot induce manifestări clinice similare reumatismului articular acut (poliartrită, miocardită sau pericardită).

Antecedentele cu diaree sau dureri abdominale precedând artrita evocă o infecţie cu *Yersinia*. Confirmarea este dată de titrul crescut de anticorpi anti-*Yersinia*.

Uneori poliartrite acute febrile pot să apară ca o reacţie la administrarea unor medicamente (ex. penicilina), dar asocierea cu urticaria sau edemul angioneurotic pot orienta diagnosticul.

Bolile de sistem în care artrita constituie o manifestare clinică importantă, care trebuie diferenţiată de reumatismul poliarticular acut, sunt reprezentate de boala lupică şi poliartrita reumatoidă.

În boala lupică semnele extraarticulare (erupţia cutanată, alopecia, fotosensibilitatea, nefrita, psihoza) şi prezenţa anticorpilor antinucleari tranşează diagnosticul.

În poliartrita reumatoidă prinderea articulară este persistentă, ducând în timp la deformări articulare care nu apar niciodată în reumatismul Bouillaud. O confuzie frecventă se face cu artrita reumatoidă juvenilă dar erupţia cutanată, splenomegalia şi adenomegalia, care preced adesea apariţia artritelor, absenţa infecţiei streptococice în antecedente şi evoluţia clinică prelungită orientează diagnosticul.

Boala Lyme se poate manifesta prin poliartrită, cardită, manifestări neurologice şi erupţie cutanată ce ia uneori aspectul eritemului marginat. Apariţia precoce a erupţiei, persistenţa artritelor şi demonstrarea anticorpilor anti Borelia burgdorferi precizează diagnosticul.

Endocardita infecţioasă ridică probleme dificile de diagnostic diferenţial, în special la pacienţi tineri cu valvulopatie. Diagnosticul poate fi confirmat prin hemoculturi repetate şi prin examenul ecocardiografic care permite vizualizarea vegetaţiilor valvulare. Manifestările extracardiace ale endocarditei infecţioase (splenomegalie, peteşii, hemoragii lineare subunghiale, nodulii Osler) apar tardiv şi nu permit un diagnostic precoce. Când diagnosticul este incert, se poate face un test terapeutic constând din administrarea a 3-4 g/zi de aspirină timp de 8 zile, urmărindu-se starea clinică şi probele de inflamaţie. Persistenţa febrei, a tahicardiei, a artralgiilor şi a stării generale alterate orientează diagnosticul spre endocardita infecţioasă.

Manifestările cardiace din reumatismul articular acut trebuie diferenţiate de bolile congenitale cardiace, de miocardite şi pericardite virale sau de cardiomiopatii. Contextul clinic, explorările ecocardiografice, cateterismul cardiac sau angiografia pot fi utile pentru confirmarea diagnosticului.

TRATAMENT

Terapia vizează eradicarea infecției streptococice, reducerea procesului inflamator articular sau cardiac și prevenirea valvulopatiilor.

Pentru eradicarea infecției streptococice se administrează penicilină G cristalină 1 200 000 U.I./zi la 6-8 ore, timp de 10 zile sau benzatin penicilină (moldamin) 1 200 000 U.I. în doză unică pentru adulți și 600 000 U.I. pentru copii. În caz de alergie la penicilină se administrează eritromicină 20 mg/kg/zi, fără a se depăși 1 g/zi, timp de 10 zile.

După 10 zile de tratament antibiotic pacientul va fi inclus în programul de profilaxie a recurențelor, deoarece reinfecțiile streptococice pot da forme severe de cardită cu deteriorări valvulare.

Tratamentul antiinflamator este eficient pentru dispariția semnelor și simptomelor de reumatism. Medicamentele cele mai folosite sunt aspirina și corticosteroizii.

Aspirina se folosește la pacienții cu poliartrită acută în absența carditei. Doza zilnică uzuală este de 100 mg/kg/zi la copil sau 6-8 g/zi la adult, repartizate în 4-5 prize și poate fi crescută până la atingerea nivelului optim al salicilemiei de 25 mg/dl. Doza amintită se menține în medie 14 zile, după care se reduce la 60-70 mg/kg/zi pentru o durată de 6 săptămâni. Schema clasică descrisă poate fi modificată în funcție de răspunsul clinic, nivelul seric al salicilaților și toleranța la medicament. Dacă răspunsul terapeutic nu se obține în 4 zile, aspirina trebuie înlocuită cu corticosteroizi.

Corticoterapia este rezervată ca terapie inițială pacienților cu cardită. Cel mai folosit preparat este prednisonul care se administrează în doză de 1-1,5 mg/kg/zi (în general 40-60 mg/zi), în mai multe prize. Dacă la posologia menționată, manifestările inflamatoare nu se reduc în 2 zile se poate crește doza la 120-160 mg/zi. În carditele fulminante cu fenomene de insuficiență cardiacă severă se pot administra corticoizi *iv*. Posologia eficace de corticoizi se menține cel puțin două săptămâni, după care dozele se reduc cu 5 mg/zi la 3-4 zile. Pentru a evita un rebound după corticoterapie, în momentul reducerii dozei de prednison se administrează aspirina (2-4 g/zi) care se menține concomitent cu prednisonul și se continuă încă două săptămâni după oprirea corticoterapiei.

Eficiența tratamentului va fi urmărită prin determinări săptămânale ale VSH și proteinei C reactive.

Rebound-ul activității reumatismale poate apare după câteva zile până la 2-5 săptămâni de la întreruperea tratamentului antiinflamator. Clinic se manifestă prin febră, artralgii sau artrite, reapariția suflurilor și a fenomenelor de insuficiență cardiacă. În același timp VSH crește, proteina C se pozitivează. În aceste situații este necesară reluarea tratamentului antiinflamator.

Insuficienţa cardiacă se tratează prin administrare de prednison în doze crescute (uneori 2 mg/kg/zi) la care se asociază diuretice. Digitalicele sunt mai puţin eficace şi pot produce aritmii ventriculare. Ele sunt indicate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă preexistentă şi la cei cu fibrilaţie atrială. Pericardita acută exsudativă necesită adaos de doze mari de prednison (2 mg/kg/zi). În caz de tamponadă lichidiană se indică puncţie pericardică evacuatoare.

Alte măsuri terapeutice vizează limitarea activităţii fizice şi urmărirea atentă în spital pentru a putea detecta apariţia carditei. Reducerea activităţii fizice şi repausul la pat sunt indicate în prezenţa insuficienţei cardiace până la compensarea acesteia. Regimul alimentar va fi normocaloric şi desodat la bolnavii care fac tratament cortizonic şi la cei cu insuficienţă cardiacă.

Pentru tratamentul coreei se recomandă repaus fizic şi psihic, administrarea de sedative şi tranchilizante în special fenobarbital, diazepam, clorpromazina sau haloperidol. Tratamentul cu corticoizi şi aspirină are eficienţă redusă asupra manifestărilor neurologice.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Formele clinice fără cardită se vindecă fără sechele, normalizarea VSH făcându-se în aproximativ 3 luni.

Evoluţia bolii este mai lungă şi mai severă la bolnavii cu cardită. La aceştia semnele de inflamaţie acută se şterg treptat în timp de 5-6 luni.

Prognosticul bolii depinde de forma clinică şi gravitatea primului atac. Pacienţii fără cardită au un prognostic mai bun. Mortalitatea este redusă sub 1% la primul puseu, dar poate creşte la următoarele.

Riscul recurenţelor este mai mare la cei cu cardită în antecedente şi în cursul primului an de la debutul bolii, rărindu-se în anii următori. De asemenea, copiii sunt mai susceptibili la recăderi decât adulţii.

PROFILAXIA ANTISTREPTOCOCICĂ

Aceasta include atât profilaxia primară a bolii Bouillaud, cât şi profilaxia secundară a recidivelor.

Profilaxia primară constă în tratarea promptă şi corectă a infecţiilor faringo-amigdaliene cu o singură doză de benzatin penicilină (moldamin) *im* 600 000 U.I. pentru copii sau 1 200 000 U.I. la adult. O alternativă o constituie administrarea de penicilina G *im* 1 200 000 U.I./zi în doze fracţionate sau penicilina V per os 800 000 U.I. de două ori /zi, ambele soluţii timp de 10 zile. În

cazul alergiei la penicilină se recomandă eritromicina în doza de 1 g/zi, timp de 10 zile.

Profilaxia secundară se face în scopul prevenirii recidivelor. Schemele terapeutice recomandate folosesc benzatin penicilina (moldamin) 1 200 000 U.I. la 4 săptămâni sau, în caz de alergie, eritromicina 1 g/zi sau sulfadiazina 1 g/zi la adulţi şi 0,5 g/zi la copil.

Durata profilaxiei secundare depinde de forma clinică a bolii. Astfel, la bolnavii fără cardită sau cu forme uşoare de cardită, terapia antistreptococică menţionată se face cel puţin 5 ani de la ultimul puseu de boală sau până la vârsta de 25 de ani.

Pacienţii cu valvulopatii reumatismale severe necesită o profilaxie secundară toată viaţa. La aceşti bolnavi va trebui să se facă şi profilaxia endocarditelor bacteriene cu ocazia intervenţiilor chirurgicale sau stomatologice.

BIBLIOGRAFIE

1. AHA-Jones criteria (revised)for guidance in the diagnosis of rhematic fever-Circulation 1984/204A/69
2. Bisna A.-Rheumatic fever-in „Cecil textbook of medicine" 19th Ed- Wyngarden, Smith, Bennett (Eds)-Saunders 1992 p.1632
3. Cohen s.-Rheumatic fever-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz (Ed) -Lippincott 1990 p.410
4. Stollerman G.-„Rheumatic fever and streptococcal infections"- Grune & Strtton 1975
5. Stollerman G.-Rheumatic fever-in „Harrison's priniciples of internal medicine"12th Ed - Wilson, Brawnwald, Isselbacher, Petersdorf (Eds)-McGraw Hill 1991 p.433
6. Taranta A.-Rheumatic fever- in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.1214
7. Williams R.C.-Rheumatoid arthritis-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen,Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.214

POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Poliartrita reumatoidă, întâlnită în literatură şi sub numele de poliartrită cronică evolutivă, este o suferinţă caracterizată de o inflamaţie cronică infiltrativ-proliferativă a sinovialei articulare. Ea se exprima clinic prin artrită prezentă la mai multe articulaţii, de unde şi numele de poliartrită.

Prevalenţa bolii este apreciată a fi între 0,3 şi 2%, iar incidenţa ei variază între 0,9 şi 1,5 ‰ /an. Vârful incidenţei se întâlneşte în decadele a patra şi a cincea ale vieţii. Femeile fac această boală de 2-3 ori mai des ca bărbaţii.

ETIOLOGIE

Cauza poliartritei reumatoide este necunoscută. Ca şi în cazul altor boli cronice reumatice sau nereumatice, etiologia este probabil multifactorială, situaţie în care factorii de mediu interacţionează cu un genotip susceptibil.

Susceptibilitatea genetică este argumentată de studii familiale şi de corelări cu antigenele de histocompatibilitate.

Agregarea familială a suferinţei cu boli înrudite sau cu anomalii imune, cu sau fără expresie clinică, este semnificativ mai mare decât cea constatată la membrii unor familii martor.

În ceea ce priveste HLA, tipurile DR4 şi DR1 se întâlnesc mai frecvent la bolnavi. Reamintim că HLA DR4 şi HLA DR1 sunt antigene din clasa II ale compexului major de histocompatibilitate. Ca toate aceste antigene ele sunt compuse din două lanţuri polipeptidice denumite *alfa* şi *beta*. Lanţul *alfa* se întâlneşte într-un număr foarte mic de tipuri, pe când lanţul *beta* este prezent în multiple variante, ceea ce dă diferenţele dintre indivizi (polimorfism alelic). Două dintre subtipurile rezultate (Dw4 şi Dw14 -subtipuri DR4) prezintă un risc relativ de boală semnificativ pentru poliartrita reumatoidă. Suportul biochimic al acestei susceptibilităţi este reprezentat de secvenţele aminoacizilor între poziţiile 70-74 ale celei de a treia porţiuni hipervariabile a lanţului polipeptidic *beta* şi care sunt Glu-Leu-Arg-Ala-Ala şi respectiv Glu-Arg-Arg-Ala-Ala.

Incidenţa la bolnavi a antigenelor de histocompatibilitate menţionate este variată în funcţie de zona geografică şi de rasă.

Terenul genetic a fost căutat şi prin cercetarea altor markeri, cum sunt antigenele de grup sanguin în sistemele ABO, MNs, K, Rh dar rezultatele nu au fost sugestive pentru vreo legătură.

Frecvența mai mare a bolii la femei ridică și problema rolului factorilor endocrini în geneza suferinței.

Factorii agresori sunt socotiți a fi exogeni și endogeni. Între factorii de mediu cei mai importanți și mai discutați sunt cei infecțioși. Microorganismele implicate în etiologia poliartritei reumatoide sunt multiple, dar pentru niciunul dintre ele nu s-au adus argumente convingătoare.

În decursul timpului au fost luate în discuție bacterii, micoplasma, virusuri. Printre acestea sunt de reținut:

— *Clostridium perfrigens*; contribuția lui a fost argumentată de faptul că unii bolnavi au în fecale un numar mai mare de microorganisme sau o cantitate mai mare de alfatoxină decât este normal;

— implicarea etiologica a micoplasmelor a fost datorată existenței artritelor induse experimental la unele animale (porc și soarece MRL/1); cercetările la om nu au fost însă convingătoare;

— virusuri; în timp s-au efectuat cercetări aprofundate asupra participării la proces a virusului herpetic, limfocitotropic, citomegalic, rubeolei, parvovirusului B 19 etc., niciunuia neputându-i-se acorda însă un rol cauzal.

În prezent atenția este concentrată asupra producerii și întreținerii procesului inflamator sinovial de către virusul Epstein-Barr, datorită următoarelor observații:

— la 80% dintre bolnavi s-au identificat în ser anticorpi antivirali specifici; unii precipită cu antigene prezente în celulele umane limfoblastoide B infectate cu virus Epstein-Barr (RANA-Rheumatoid arthritis nuclear antigen);

— bolnavii au un numar crescut de limfocite B circulante infectate viral;

— limfocitele B au pe membrana lor receptori pentru virus;

— virusul are proprietăți de activator policlonal pentru limfocitele B, inducând o supraproducție de imunoglobuline, inclusiv factor reumatoid;

— asemănarea structurală între polipeptide ale proteinei virale gp 110 și secvența de aminoacizi de pe lanțul *beta* al moleculelor HLA Dw4, HLA Dw14 și HLA DR1 este identificată ca suport biochimic al susceptibilității la boală.

Lista agenților cauzali extrinseci rămâne deschisă, fiecărui element aducându-i-se argumente și contraargumente.

Între cauzele endogene sunt de reținut colagenul și moleculele de IgG, al căror rol major pare a fi cel de întreținere a bolii și mult mai puțin de inițiere a ei. Posibilitatea de declanșare a suferinței de către elementele endogene este mai repede legată de un posibil defect în funcționalitatea aparatului imun.

În serul bolnavilor cu poliartrită reumatoidă se găsesc anticorpi anticolagen de tip II (nativ sau denaturat) la titruri ridicate. Este probabil ca distrugerea cartilajului de către sinovita proliferativă să determine apariția acestor anticorpi.

În ceea ce privește molecula de IgG, s-a demonstrat că la bolnavii de poliartrită reumatoidă glicozilarea proteinei este mult redusă față de normal,

ca urmare a lipsei enzimei specifice. Această anomalie ar putea fi la originea apariţiei anticorpilor IgM — factor reumatoid împotriva acestei molecule anormale sau a unor fragmente ale sale. Ei reacţionează cu domeniile CH_2 şi CH_3 ale moleculei de IgG.

PATOGENIE

Mecanismul de producere a bolii nu este pe deplin cunoscut. Se consideră că agentul cauzal este un element declanşator numai la un individ cu o mare susceptibilitate genetică. Procesul începe ca o sinovită inflamator-exsudativă ce progresează spre o forma proliferativă şi infiltrativă. Rareori leziunile inflamatoare regresează, cel mai deseori boala având un mers progresiv.

La dezvoltarea şi progresia bolii concură o serie de celule şi de sisteme biologice humorale. Celulele (localizate mai ales în sinovială) contribuie în mod principal la evenimentele inflamatoare articulare acute şi cronice. Între ele se numară:

— celule sinoviale de tip A (cu proprietăţi macrofagice) şi de tip B (secretante de acid hialuronic şi de glicoproteine lubrefiante);

— celulele care prezintă antigenul limfocitelor T (macrofage şi celule dendritice sinoviale);

— limfocite T (Helper şi Suppressor), limfocite B şi plasmocite responsabile de secreţia de limfokine sau de imunoglobuluine;

— leucocite polimorfonucleare purtătoare de enzime proteolitice ce pot ajunge în cavitatea articulară;

— celule endoteliale care în timpul inflamaţiei se înmulţesc şi migrează formând o reţea de neovascularizaţie.

Sistemele biologice humorale angajate în diverse momente ale evoluţiei bolii îşi au originea în celulele prezente în articulaţie în stare de activitate sau provin din sânge prin exsudare. Cele mai importante dintre ele sunt urmatoarele:

— sistemul complementului care poate fi activat intraarticular pe cale clasică sau de proteina C reactivă care se găseşte la titruri ridicate în lichidul sinovial;

— produşii acidului arahidonic (leucotriene şi prostaglandine);

— elementele sistemului coagulării şi fibrinolizei;

— produse ale căii kininelor;

— substanţe intracelulare eliberate în mediu de diverse celule (macrofage, limfocite, sinoviocite, celule endoteliale etc.) ca monokine, limfokine, proteinaze, imunoglobuline, diverşi factori de stimulare a proliferării şi creşterii celulare (tabelul 6.1).

CITOKINA	EFECT BIOLOGIC
	Inflamaţia sinovialei
IL-1, TNF-α, INF-γ	■ creşterea aderenţei la celulele postcapilare
IL-1, TNF-α, IL-6, IL-2	■ activarea şi proliferarea limfocitelor Th
IL-1, TNF-α, IL-6, IL-2, INF-γ	■ diferenţierea limfocitelor B şi creşterea producţiei anticorpi
IFN-γ, TNF-α	■ creşterea exprimării HLA
IFN-γ, GM-CSF, M-CSF, IL-2	■ activarea macrofagelor
TNF-α	■ chemotactism pentru PMN
TNF-α, GM-CSF	■ activarea PMN
	Proliferarea sinovialei
PDGF, IL-1, IGF, FGF, TGF-β, EGF	■ creşterea fibroblaştilor
TNF-α, FGF, TGF-β	■ neovascularizaţie
	Lezarea osului şi cartilajului
IL-1, TNF-α	■ activarea condrocitelor
IL-1, TNF-α	■ activarea fibroblaştilor
IL-1, TNF-α	■ activarea osteoblaştilor sau a osteoclaştilor
	Manifestări sistemice
IL-1, TNF-α	■ febră, semne generale
IL-1, TNF-α, IL-6	■ reactanţii fazei acute a inflamaţiei

Tabelul 6.1. Rolul citokinelor în poliartrita reumatoidă (modificat după 11)

Legenda:
IL = Interleukina
TNF = Tumor necrosis factor
INF = Interferon
GM-CSF= Granulocyte-macrophage colony stimulating factor
M-CSF = Macrophage colony stimulating factor
PDGF = Platelet-derived growth factor (factor de creştere plachetar)
IGF = Insulin-like factor
FGF = Fibroblast growth factor
TGF = Transforming growth factor
EGF = Epidermal growth factor
PMN = Polimorfonuclear

În patogenia poliartritei reumatoide este greu de definit o succesiune riguroasă a evenimentelor, deoarece celulele şi sistemele biologice humorale acţionează complex, simultan şi au un mare grad de interdependenţă. Ele se desfăşoară în două planuri, în structura sinovialei şi în cavitatea articulară, între

cele două compartimente existând multiple influenţe reciproce. Se poate aprecia că celulele oferă suportul evoluţiei cronice progresive, pe când elementele humorale sunt responsabile de inflamaţia acută exsudativă.

În desfăşurarea evenimentelor, primele modificări sunt înregistrate în sinovială de către vasele sanguine. Acestea suferă un dublu proces, unul de microtrombozare şi altul de formare de noi vase. Stimulii ce induc proliferarea celulelor endoteliale sunt multipli. Ei au diverse origini, predominant din macrofagele activate, care eliberează în mediu o serie de monokine cu multiple şi variate influenţe.

Simultan cu neovascularizaţia are loc o trecere de limfocite circulante în sinoviala articulară. Pasajul se face la nivelul venulei postcapilare, într-o zonă cu celule înalte cu adezivitate crescută pentru limfocite, proprietate indusă de substanţe numite generic adresine (interferon gama, interleukina 1, factor de necroză tumorală). Astfel multe limfocite sunt atrase şi fixate tisular producând un abundent infiltrat limfoplasmocitar dispus perivenular. Aglomerările celulare pot căpăta în timp un aspect de folicul limfatic asemănător celui din ganglion. Limfocitele din sinoviala reumatoidă sunt predominant de tip T helper. Aceste celule au o adezivitate superioară la nivelul venulei postcapilare şi în consecinţă o trecere mai uşoară spre ţesuturi. Ele stimulează activitatea limfocitelor B, responsabile de secreţia de factor reumatoid, sinoviala fiind principalul loc de producere a acestuia. Limfocitele B sunt ultimele care se identifică în infiltratul mononuclear sinovial. Apariţia lor tardivă este poate una dintre cauzele pentru care marea majoritate a poliartritelor reumatoide sunt iniţial seronegative.

În afară de inducerea formării de noi vase sanguine şi de producerea infiltratului mononuclear, monokinele stimuleaza multiplicarea necontrolată a sinoviocitelor, fapt ce dă procesului un caracter proliferativ. În mod normal aceste celule sunt dispuse în 1-2 straturi. În poliartrita reumatoidă ele apar în cel puţin 3-5 straturi care, prin proliferări ulterioare, dau naştere la micro- şi macrovilozităţi. Fenomenul se petrece atât la suprafaţa cât şi în grosimea sinovialei. Această înmulţire necontrolată poate fi favorizată şi de faptul că sinoviala este lipsită de membrană bazală, structură histologică dotată cu proprietatea de a controla proliferările celulelor supraiacente. În plus, lipsa membranei bazale uşurează difuziunea produselor biologic active dar şi a medicamentelor în spaţiul articular.

Alte urmări importante ale secreţiei de monokine de către macrofagele activate sunt proliferarea şi stimularea funcţiilor fibroblaştilor, creştera resorbţiei osului şi o serie de manifestări sistemice ca febra, alterarea stării generale.

Efectul local cel mai important al sinovitei este progresia procesului infiltrativ-proliferativ realizat prin multiplicări ale celulelor sinoviale şi limfoplasmocitare cât şi prin recrutări de noi limfocite din torentul circulator. Ţesutul sinovial hipertrofiat, amplu vascularizat, poartă numele de panus articular, putând cântări de 100 ori greutatea masei originare. El invadează articulaţia de la

periferie, primele leziuni apărând la joncţiunea os-cartilaj. Panusul articular, prin creşterea lui, afectează cartilajul şi osul subcondral, capsula şi ligamentele şi mai rar tecile tendinoase şi bursele. De aceste distrucţii sunt responsabile în mare parte prostaglandinele (PG E2) şi proteinazele (cea mai importantă fiind colagenaza) de origine lizozomală, din polimorfonucleare, macrofage, sinoviocite A şi din condrocite care stimulate provoacă liza osoasă chiar inainte de dezvoltarea sinovitei. În cazul unor articulaţii cu capsula puternică, inextensibilă (şold de exemplu), acumularea de lichid intraarticular, datorită creşterii de presiune intracavitară, afectează irigarea sanguină a ţesuturilor, uneori chiar a panusului. Pot să apară necroze tisulare şi corpi străini intraarticulari. Deteriorarea articulaţiilor prin afectarea cartilajului şi a osului subcondral perturbă profund mecanica şi stabilitatea lor.

În evoluţia târzie a suferinţei, fenomenele acute se sting şi se formează un ţesut fibros, urmare a activităţii excesive a fibroblaştilor sub stimulare macrofagică. Mişcările articulare sunt limitate din ce în ce mai mult, ducând la semianchiloză sau la anchiloză totală, mai ales atunci când s-au format adeziuni fibroase ce au suferit calcificări.

Între multiplele celule implicate în patogenia bolii, macrofagul apare ca o placă turnantă în procesul inflamator articular. El este celula care răspunde între primele la contactul cu antigenul şi apoi întreţine un proces cronic inflamator, mai ales printr-un mecanism autoimun, datorită conexiunilor funcţionale reciproce cu celelalte celule, mai ales cu limfocitele dar şi cu fibroblaştii.

Al doilea loc de activitate biologică este cavitatea articulară. Aici elementul central este factorul reumatoid care a fost secretat de plasmocitele din sinovială şi eliberat atât în articulaţie cât şi în sânge, fiind cel mai frecvent de tip IgM, mai rar de tip IgG sau IgA. El are proprietăţi de anticorp faţă de moleculele de IgG care sunt fie anormale structural (deficit în galactoză prin absenţa de glicozilare), fie sunt agregate, fie sunt cuplate cu un antigen. Factorul reumatoid este policlonal. În urma reacţiei factor reumatoid-moleculă de IgG (alterată structural, agregată sau cuplată cu antigen) se formează complexe imune. Prin fixarea complementului, acestea devin mult mai vulnerabile la fagocitoză de către leucocitele polimorfonucleare, macrofage şi sinoviocitele de tip A. Se explică astfel atât nivelul scăzut al complementului cât şi prezenţa ragocitelor în lichidul sinovial reumatoid. Ragocitele sunt celule polimorfonucleare care au fagocitat complexe imune ce se vizualizează ca granulaţii intracelulare.

Prezenţa leucocitelor polimorfonucleare în cavitatea articulară este urmarea chemotactismului dezvoltat de fracţii active ale complementului (C3a, C5a) şi de leucotriene (LT B4). Fracţiile de complement existente în lichidul articular sunt de producţie locală sau provin din ser. Ele devin active în urma declanşării sistemului complementului de către complexele imune intraarticulare.

Fagocitoza complexelor imune de către polimorfonucleare ca şi conexiunile sistemului complement cu cel al kininelor şi cu cel de coagulare-fibrinoliză explică în mare parte inflamaţia acută. Aceasta este cauzată de fracţiile biologic active ale sistemelor amintite şi de enzimele lizozomale care deversate în mediul extracelular manifestă proprietăţi iritante, proinflamatoare şi litice. Complexul de inhibitori naturali (format în principal dintr-o *alfa* 2 macroglobulină şi un inhibitor de *alfa* 1 proteinază) se opune acestor efecte dar, când numărul leucocitelor este mai mare de 50 000/mm^3, capacitatea de neutralizare este depăşită. La geneza inflamaţiei acute mai concură leucotriene şi prostaglandine care se nasc în urma dezintegrărilor celulare.

Evenimentele ce se petrec în cavitatea articulară sunt în mare parte rezultatul funcţional al procesului patologic ce are loc în sinovială dar în acelaşi timp reprezintă stimuli pentru activarea infiltratului celular sinovial. Se formează astfel un cerc vicios imun care dă bolii un caracter cronic, autoîntreţinut, dar declanşat de un stimul care este încă ignorat. Evoluţia cronică este marcată de perioade de acutizare care de asemenea nu-şi dezvăluie cauza.

Efectele extraarticulare sunt dominate de prezenţa nodulilor reumatoizi. Cele mai frecvente localizări în ordine descrescătoare sunt cele periarticulare (mai ales la cot), seroase (pleura, pericard), parenchim pulmonar, scleră, miocard. Nodulii reumatoizi sunt consecinţa unui proces de vasculită ce apare mai ales atunci când complexele imune circulante sunt prezente la un titru ridicat. În venule se descrie o inflamaţie intensă cu depunere de fibrină în peretele vascular şi perivascular. Fibroblaştii suferă o proliferare intensă. Central, apare necroza determinată de microinfarctizări posttrombotice şi de o enormă cantitate de proteinaze şi colagenaze produse de celulele mono- şi polinucleare din jur. În timpul evoluţiei poliartritei reumatoide pot să apară şi alte fenomene vasculitice, mai ales la extremităţi. Patogenia lor recunoaşte tot un mecanism prin complexe imune circulante, în special cele bogate în IgG. Bolnavii cu vasculită au frecvent titru de factor reumatoid ridicat, valori scăzute ale complementului seric, detectări tisulare de IgG, IgM, C3.

Deseori se întâlneşte adenopatie în staţiile ganglionare aferente articulaţiilor cel mai afectate, mai ales de o inflamaţie acută.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Principala leziune în poliartrita reumatoidă este o inflamaţie a sinovialei articulaţiilor diartrodiale. Sinovitei i se descriu 3 caractere anatomo-patologice care concordă cu etape evolutive ale bolii.

La început sinovita este de tip edematos cu interesare în special a zonelor de la marginea cartilajului articular şi cu exsudare intracavitară.

Se descrie apoi o perioadă infiltrativă în care calitatea şi cantitatea celulelor se modifică în timp. Polinuclearele, care la început sunt mai numeroase, sunt înlocuite de limfocite care sunt în special de tip T helper. Limfocitele B apar mai târziu şi numărul lor creşte progresiv. În forma lor secretorie, plasmocitară se pot identifica intracitoplasmatic molecule de IgG sau IgM. Celulele care infiltrează sinoviala se găsesc distribuite în special perivascular. În fazele avansate ale bolii limfocitele pot fi aglomerate, creînd uneori aspect de folicul limfatic.

Simultan cu fenomenele descrise se marchează o suferinţă a vaselor mici. Se observă distensii venoase, obstrucţii capilare, arii de tromboze şi chiar hemoragii perivasculare. În final se pot identifica depozite extracelulare de hemosiderină.

În acelaşi timp sinovială se îngroaşă prin multiplicarea straturilor celulare şi se extinde în suprafaţă. Pot apare ulceraţii şi detaşări de mici fragmente în cavitatea articulară. Fundul ulceraţiilor este acoperit de fibrină.

Dezvoltarea ţesutului de granulaţie semnifică îngroşarea sinovialei, proliferarea vasculară şi apariţia şi înmulţirea fibroblaştilor.

Suferinţa cartilajului este consecutivă inflamaţiei sinoviale şi apare odată cu dezvoltarea panusului. Condrocitele superficiale sunt necrozate şi se marchează condroliza cu subţierea şi fisurarea cartilajului.

În os se descriu zone de osteoliză chistică subcondrala si osteoporoza difuză.

Leziunile extraarticulare se întâlnesc mai rar.

Nodulii reumatoizi apar la o cincime dintre bolnavi. Ei prezintă o arie centrală de necroza cu resturi celulare, fibre de reticulină si colagen. În jur sunt celule gigante multinucleate şi fibroblasti, distribuite în palisadă iar periferic o coroana de limfocite. Nodulii reumatoizi sunt de dimensiuni mari (cm) şi pot fi multicentrici.

Afectarea vasculară de tip inflamator, vasculitic, este comună dar modificările ischemice sunt minime. Suferinţa proliferativă a mediei endarteriolelor patului unghial este ilustrativă. Rareori apar vasculite ale arterelor de calibru mare. În acest caz ele nu se deosebesc cu nimic de alte tipuri de vasculite imune. Mai des sunt interesate venele şi capilarele dermice. Consecinţele vasculitelor pot fi şi de ordin necrotic, mai ales când se produc şi procese trombotice. Cele mai frecvente tulburări trofice apar pe tegumente (ulceraţii), dar se descriu chiar şi perforaţii intestinale.

Modificările musculare se caracterizează prin atrofii care sunt urmarea afectării primare a miofibrilelor (în cazuri severe) sau pot să apară ca o consecinţă a imobilizării.

Leziunile viscerale au expresie clinică într-un număr redus de cazuri, mai frecvent existând numai modificări microscopice.

Pericardita relatată a fi întâlnită histologic în 40% din cazuri, se face simţită clinic foarte rar. Este cea mai frecventă leziune cardiacă.

În miocard se pot întâlni noduli reumatoizi, infarcte (date de arterita coronară) şi mai rar miocardită interstiţială. Simptomatologia clinică poate fi prezentă sau nu.

Localizarea valvulară a nodulilor reumatoizi este rară dar, când apare, se face mai des pe valvulele aortice pe care le deformează.

Noduli reumatoizi pot să apară în parenchimul pulmonar şi în pleură. Când afectarea pulmonară se asociază cu pneumoconioza (cu fibroza aferentă), combinaţia poartă numele de sindrom Caplan.

În splină şi în ganglionii limfatici periarticulari se înscrie o hiperplazie reactivă nespecifică, rareori întâlnindu-se noduli reumatoizi.

MANIFESTĂRI CLINICE

La o anamneză amănunţită, la mulţi bolnavi se poate găsi un eveniment care să fie interpretat ca elementul declanşator al suferinţei. Cel mai des se întâlnesc stresul emoţional, expuneri la frig, traumatisme, tratamente variate, în special cu produse biologice.

De obicei suferinţa începe la o articulaţie, dar la scurt interval se extinde şi la altele. Ea este expresia inflamaţiei sinovialei. Printre simptomele de debut, cel mai frecvent întâlnite sunt următoarele:

— redoare articulară matinală prelungită;
— poliartralgii episodice;
— tumefieri articulare;
— mialgii, slăbiciune musculară în special la umeri;
— oboseală;
— pierdere ponderală;
— stare de disconfort.

Acestea apar în succesiuni, combinaţii, durate şi intensităţi variate. Instalarea, cel mai deseori, este gradată, ea făcându-se în luni, mai rar în ani. Debutul acut, fulminant, nu este frecvent; când se produce, el apare mai ales la copil. Evoluţia suferinţei locale este uneori destul de rapidă, iar când se adaugă febra şi/sau pierderea ponderală, orientarea diagnostică este mai uşoară. Dintre elementele clinice caracteristice debutului, o mare valoare diagnostică o are simetria suferinţei articulare şi respectarea articulaţiilor interfalangiene distale.

Artritele au anumite particularităţi topografice.

Articulaţiile mâinii, cea radiocarpiană, genunchii şi articulaţiile piciorului sunt cel mai des interesate, dar poliartrita reumatoidă poate afecta orice altă articulaţie diartrodială. Faptul că sinovita este considerată elementul cheie al

suferinței, face ca articulațiile cu sinoviala mare și/sau cu solicitare mecanică importantă să fie cel mai sever afectate. Distrucția cartilajului, afectarea osului, inflamația capsulei și a tendoanelor, împreună cu presiunile mecanice și tracțiunile tendinoase nefiziologice determinate de eroziunile excentrice ale suportului solid, duc la deformări osteoarticulare.

La mână, semnul caracteristic este sinovita articulației interfalangiene proximale, fapt care dă articulației un aspect fusiform. Această deformare articulară poate să apară la începutul bolii. Ea este însă aproape constantă după un an de evoluție. Deseori sunt prinse simultan și simetric articulațiile metacarpo-falangiene. În timp, distrucția osteocartilaginoasă, laxitatea articulară, modificările poziționale consecutive ale tendoanelor dau aspect caracteristic articulațiilor (forma în M, în „butoniera", deviație ulnară). Forma în „butonieră" este urmarea sinovitei cu ruperea tendonului extensorului comun al degetelor la locul de inserție al acestuia pe cea de a doua falangă. Ruperea tendoanelor este de fapt un proces ce poate succede unei tendinite. Simultan se pierde capacitatea de prehensiune digito-palmară. Articulațiile interfalangiene distale sunt de cele mai multe ori neinteresate.

Sinovita cotului este întâlnită frecvent. Prin exsudatul articular mișcarea de extensie este mult limitată. Târziu și rar se produc eroziuni majore cartilaginoase.

Artrita umărului poate fi prezentă subiectiv dar semnele paraclinice se înscriu foarte târziu.

Articulațiile piciorului sunt deseori atinse la începutul bolii simultan cu cele ale mâinii. Sunt afectate mai ales articulațiile metatarsofalangiene. Eroziunile cartilajelor și deformările articulare consecutive determină greutate la mers. În același timp presiunea exercitată de greutatea corporală este redistribuită nefiziologic pe suprafața tălpii, ceea ce duce la apariția de durioane plantare, amplificând astfel mersul dificil. Dintre articulațiile tarsului cea astragalo-calcaneană și cea astragalo-scafoidiană sunt interesate mai des. Alături de afectarea gleznelor dată de eroziunile cartilaginoase, tenosinovitele retromaleolare externe și interne participă la inducerea unui mers instabil. Destul de des se produce bursită retrocalcaneană.

Genunchii sunt foarte frecvent afectați, sinovita fiind la început exsudativă și apoi proliferativă. Eroziunile cartilaginoase și ale osului sunt însă mai tardive și de intensitate mai mică.

Artrita șoldului (coxita) nu este frecventă. Ea se manifestă clinic mai ales prin dificultate la mers.

Afectarea articulațiilor coloanei vertebrale este rară. Când se produce, segmentul cervical suferă cel mai des. Inflamația micii burse care se găsește între axis și ligamentul transvers poate determina subluxații în articulația atlanto-axoidiană. Durerile cervicale înalte și mai ales cele cervico-occipitale pot sugera această

bursită. Artrita articulațiilor interapofizare se produce mai ales între vertebrele C3, C4, C5 și poate fi cauza de spondilolistezis.

Artrita temporo-mandibulară este frecventă, dar rareori este gravă impiedicând alimentarea.

Între artriculațiile interesate cel mai rar se numară cele cricoaritenoidiene, sternoclaviculare, acromioclaviculare, datorită existenței unei sinoviale reduse.

Deși este o boală predominant articulară, în timpul evoluției ei se pot întâlni și **manifestări extraarticulare** determinate de infiltrate limfoplasmocitare (uneori organizate în noduli) și/sau de procese vasculitice. Aceste modificări histopatologice pot avea localizări variate și produc o simptomatologie clinică specifică organului afectat. Nu întotdeauna însă prezența de leziuni histologice are o expresie clinică corespunzătoare.

De obicei manifestările extraarticulare apar în cazurile mai severe de boală și aproape constant bolnavii prezintă titruri mari de factor reumatoid, crioglobulinemie, hipocomplementemie, complexe imune circulante și/sau factori antinucleari.

Tegumentele pot prezenta noduli reumatoizi, elemente purpurice, tulburări trofice.

Nodulii reumatoizi subcutani apar la aproximativ 20-25% dintre bolnavi. Ei se întâlnesc cel mai des pe suprafețele de extensie sau de presiune (cot, occiput, sacru), burse seroase sau tendoane. Se dezvoltă insidios, persistă timp îndelungat și pot regresa spontan. Sunt fermi și uneori aderenți la periost, tendon, sau tecile tendinoase. Rareori se pot infecta și fistuliza. Biopsia lor este uneori necesară pentru a-i deosebi de tofii gutosi, xantoame sau chiste sebacee.

Elementele purpurice care pot să apară pe tegumente sunt urmarea unor procese vasculitice ce interesează venulele.

Vasculita reumatoidă a arterelor mici și mijlocii poate fi însoțită de fenomene ischemice ce pot merge până la necroze tisulare. În aceste cazuri se asociază frecvent febra și leucocitoza.

Manifestările cardiovasculare sunt foarte rar exprimate clinic. Se apreciază că la 40% dintre bolnavi se găsesc modificări anatomopatologice infiltrative pericardice, rareori detectându-se ecocardiografic prezența de lichid. În cazurile foarte rare de pericardită acută, lichidul are caracter exsudativ, prezintă valori mici de glucoză (sub 15 mg%), reduceri importante ale fracțiilor complementului, creșteri de imunoglobuline și de factor reumatoid.

Celelalte structuri cardiace sunt foarte rar afectate. În miocard se pot întâlni aglomerări limfoplasmocitare (uneori adevarați noduli reumatoizi) ce pot determina tulburări de conducere, iar valvulele (mai ales aortice) pot deveni incompetente (insuficiențe valvulare) datorită prezenței nodulilor.

Foarte rar se produce vasculita coronară ce se poate manifesta clinic prin diverse grade de insuficiență coronariană, mergând până la infarct acut de miocard.

Arterele periferice pot fi sediul unor procese de vasculită obliterantă. Când este localizată la vasele digitale, modificările histologice vizibile subunghial sunt identice celor prezente în scleroza sistemică sau în alte boli ale țesutului conjunctiv. Afectarea arterelor sistemului mezenteric poate conduce la perforații intestinale.

Afectarea respiratorie este de obicei de tip infiltrativ.

Ca și în cazul afectării pericardice, pleura este interesată histologic foarte frecvent dar clinic foarte rar. În cazul prezenței exsudatului (cu instalare indoloră), caracterele lichidului sunt identice celor din pericardită. Producerea rară a pneumotoraxului este urmarea ruperii în cavitatea pleurală a unui nodul reumatoid plasat subpleural.

Localizarea pulmonară a nodulilor determină apariția de infiltrate circumscrise (cu diametru 0,5-3 cm) care atunci când apar pe un pulmon cu pneumoconioză constituie sindromul Caplan.

În poliartrita reumatoida, fibroza pulmonară difuză interstițială și boala obstructivă a căilor respiratorii (mai ales suferința bronșiolitică) sunt considerate a avea o incidență mai mare decât în populația generală.

Laringele poate suferi prin artrite cricoaritenoidiene.

Manifestările neurologice de tip polinevrită sunt urmarea vasculitei vasa nervorum. Expresia clinică este comună, cu parestezii, paralizii, areflexie, amiotrofie etc. Alteori neuropatia periferică este urmarea compresiunii prin inflamație sau edem (de ex. compresia nervului median în tunelul carpian datorată tenosinovitelor de vecinătate).

Mielopatia cervicală, când se produce, este urmarea distrucției prin inflamație a ligamentului transvers al atlasului și subluxației posterioare a axisului cu compresia măduvii spinării.

Cointeresarea sistemului nervos central se produce extrem de rar, meningele fiind structura afectată de procese vasculitice și/sau infiltrative.

Manifestările oculare apar mai frecvent la femei și constau în irită, iridociclită, sclerită sau mai rar scleromalacia perforans. Aceasta din urmă este urmarea dezvoltării de infiltrate nodulare în regiunea scleralã superioară, înconjurate de o zonă hiperemică a venelor profunde ale sclerei. Progresia suferinței face ca zona să capete o culoare albastru închis datorită vizualizării prin transparență a coroidei. Aceasta este posibil datorită subțierii sclerei prin distrucția texturii sale și ușoară herniere a zonei afectate în afara globului ocular.

Sindromul Felty apare de obicei în boli cu evoluție prelungită. El se caracterizează prin asocierea obligatorie la poliartrita reumatoidă a splenomegaliei și neutropeniei. Se mai pot întâlni adenopatie, anemie și trombocitopenie. Foarte

des se asociază febra, oboseala, anorexie, pierdere ponderală. Citopenia sanguină este interpretată a fi urmarea unui hipersplenism sau a unor fenomene autoimune. Splenectomia are deseori rezultate benefice asupra evoluţiei bolii şi asupra infecţiilor bacteriene care scad în incidenţă, acestea fiind datorate neutropeniei.

Prezenţa **adenopatiei** este consemnată la 30% dintre bolnavi. Sunt interesate în special staţiile ganglionare vecine articulaţiilor inflamate, ganglionii epitrohleeni şi cei axilari fiind cel mai des măriţi.

Amiloidoza este o complicaţie considerată clasică. La biopsiile renale este întâlnită la 15%, iar la cele rectale la 5% dintre bolnavi. Cel mai des expresia sa clinică este de ordin renal.

MODIFICĂRI PARACLINICE

Deşi apar mai târziu în evoluţia bolii, ele pot ajuta la rezolvarea unui diagnostic diferenţial.

Dintre **anomaliile hematologice**, viteza de sedimentare a hematiilor este cel mai des ridicată, semnificând inflamaţie. Fără a avea un caracter de specificitate, se poate considera că sunt puţine cazurile în care un bolnav cu artrită acută să aibă o viteză normală. În mare, VSH poate fi corelată cu gradul de activitate al bolii şi este un indicator al eficienţei tratamentului.

Anemia de grad clinic mediu este prezentă la peste 25% dintre bolnavi. Ea poate fi întâlnită în perioadele de activitate a bolii, mai ales la bolnavii febrili sau la cei cu atingeri poliarticulare. Anemia (de tip normocitar, normocrom sau hipocrom) se consideră a fi urmarea unei eliberări insuficiente a Fe din celulele sistemului reticuloendotelial, mecanism recunoscut şi în alte boli cronice. Alte mecanisme posibile de producere a anemiei sunt: pierderea de sânge printr-o suferinţă digestivă agravată iatrogen, proces hemolitic autoimun, reacţie toxică medicamentoasă sau altă boală fără legătură cu poliartrita reumatoidă.

Anomaliile biochimice traduc o stare de inflamaţie şi sunt de asemenea lipsite de specificitate. Modificările serice înscriu în grade diferite creşterea de *alfa* 2 şi de *gama* globuline, de proteina C reactivă, şi mai rar de haptoglobină. Aceste modificări sunt în general paralele cu starea de activitate clinică.

O explorare serică cu un grad ridicat de specificitate este detectarea şi aprecierea cantitativă a factorului reumatoid. Prezenţa lui la un titru de peste 1/80 este considerată pozitivă. Valori foarte ridicate ale sale dau o mare pondere diagnosticului de poliartrită. Ele se înscriu de obicei la bolnavii care prezintă şi manifestări extraarticulare. Factorul reumatoid este detectabil în ser la 75-80% dintre bolnavi. El apare însă şi în cazul altor boli autoimune şi chiar la populaţia sănătoasă (5%). În acest caz frecvenţa detectării sale creşte odată cu vârsta.

Anticorpii antinucleari sunt prezenţi la 10-15% dintre bolnavi, neavând un grad de specificitate. Prezenţa lor la începutul bolii pretează însă la confuzii diagnostice.

Valorile complementului seric sunt normale, uneori uşor crescute. Foarte rarele situaţii de hipocomplementemie se înscriu mai ales la bolnavii cu manifestări extraarticulare (cel mai des vasculitice) sau la cei cu un titru foarte ridicat de factor reumatoid.

Cercetarea **lichidului sinovial** arată un lichid de obicei opac care are un număr variabil de leucocite (50 000 - 60 000/mm^3) care în majoritate (75%) sunt polimorfonucleare. Între acestea se găsesc aşa-numitele *ragocite* ce sunt polimorfonucleare care în interiorul lor au granulaţii ce devin vizibile la o coloraţie vitală cu albastru cresyl. Existenţa ragocitelor nu reprezintă un criteriu de specificitate, ele găsindu-se şi în alte suferinţe articulare inflamatoare. Granulele sunt constituite din complexe imune formate din molecule de IgG, factor reumatoid, şi fracţii de complement ceea ce explică valorile scăzute ale acestuia în lichidul sinovial.

Testul cheagului de mucină fiind negativ indică distrucţia de proteine hialuronidate. Acest test este pozitiv de obicei în alte tipuri de suferinţe.

Ca şi în unele artrite infecţioase, valorile glucozei în lichidul articular sunt uneori foarte scăzute.

Biopsia sinovială este rareori indicată. Se practică mai ales în cazul unor afectări monoarticulare, situaţie în care ar exclude alte suferinţe ca sarcoidoza, tuberculoza articulară, sinovita vilonodulară pigmentată, examenul histologic fiind sugestiv.

Artroscopia are o valoare diagnostică limitată. Se recomandă mai mult pentru a se aprecia extensia leziunilor în vederea evaluării şi alegerii felului operaţiei.

Radiografia osteoarticulară are pondere diagnostică mare, mai ales într-un context clinic sugestiv. În examinarea unei radiografii se urmăreşte:

— tumefierea părţilor moi periarticulare ale articulaţiilor periferice care este precoce şi precede modificările cartilaginoase şi osoase; se produce prin acumulare de lichid, proliferare sinovială şi/sau prin edem al parţilor moi în care niciodată nu se constituie calcificări;

— îngustarea spaţiului articular este urmarea deshidratării şi distrugerii cartilajului care se produce în principal sub influenţa enzimelor din lichidul sinovial şi mai puţin ca urmare a eroziunii directe prin panus; se înscrie la scurt timp după tumefierea parţilor moi;

— osteoporoza iniţial subcondrală se extinde în timpul evoluţiei bolii şi spre zonele corticale; se produce datorită bolii, imobilizării, sau este urmarea corticoterapiei;

— eroziunile marginale reprezintă cel mai caracteristic semn al bolii; se produc la locul de inserţie al sinovialei pe cartilaj şi sunt urmarea resorbţiei

osoase produsă sub influența de vecinatate a panusului. Imaginea radiografică a eroziunilor este de geode sau pseudochiste. După o evoluție îndelungată a bolii, conturul osului poate fi profund deteriorat. Este de remarcat absența totală a reacției periostale și osteofitice;

— deformarea articulară cu dezaxarea ulterioară a oaselor componente se întâlnește tardiv și este urmarea dislocărilor și subluxațiilor permise de slăbirea și/sau distrucția capsulei, tendoanelor, ligamentelor și resorbției extremității osului. Se întâlnesc în special devieri laterale, deformări în flexie;

— anchiloza apare la un număr restrâns de bolnavi și afectează mai ales oasele carpului și tarsului.

Aceste modificări pot fi întâlnite la orice articulație, dar cu precădere sunt interesate articulațiile mici ale mâinii și piciorului și cea a genunchiului. Leziunile sunt în general simetrice, deși uneori debutul bolii poate să fie monoarticular.

La mână cele mai precoce modificări se înscriu la apofiza stiloidă ulnară (osteoporoză, geode), la articulațiile metacarpofalangiene ale degetelor 1,2,3, la articulațiile interfalangiene proximale ale degetelor 2,3. Uneori este nevoie de radiografii mărite ale zonelor interesate pentru evidențierea precoce a leziunilor amintite.

La articulațiile piciorului modificările sunt de asemenea foarte timpurii, dar frecvent ele nu au un echivalent subiectiv, algic. Articulațiile metatarsofalangiene ale degetelor 4,5 sunt de obicei interesate primele.

Genunchii deși sunt afectați încă de la începutul bolii, înscriu modificările radiologice mai tardiv. Osteofitoza este minimă sau absentă. Câteodată este nevoie de practicarea unei artrografii pentru a diferenția o tromboflebită profundă de un chist Baker care disecă mușchii gambei.

Coloana cervicală, atunci când este afectată, prezintă cel mai des subluxații în articulația atlanto-axiala, datorate laxității sau rupturii ligamentului transvers al atlasului sau eroziunilor suferite de apofiza odontoidă a axisului.

În celelalte articulații se pot înscrie leziuni de intensități diferite, în funcție de timpul de evoluție și de gradul de agresivitate al bolii.

În poliartritele seronegative suferința are mai frecvent un debut asimetric, cu interesarea predominantă a carpului. Eroziunile subcondrale sunt mai reduse, iar reacția reparatorie osteosclerotică subcondrală este mai intensă.

DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul de poliartrită reumatoidă necesită confirmare, solicită diferențierea de alte suferințe cu care ar avea puncte comune și impune aprecierea stadiului de evoluție și de activitate al bolii.

Diagnosticul pozitiv este ușor de făcut în stadiile avansate ale bolii, aspectul clinic și cel radiologic fiind suficient de sugestive.

Un diagnostic precoce este însă foarte util deoarece măsurile terapeutice pot să fie instituite rapid, împiedicându-se astfel apariţia leziunilor specifice de boală care de obicei sunt ireversibile. Foarte des debutul real al bolii este ignorat de bolnav, el fiind cu dificultate reconstituit după o perioadă de evoluţie, mai ales că datele de laborataor sunt foarte rar modificate la începutul bolii şi în plus au un mare grad de nespecificitate.

Cele mai frecvente modalităţi clinice de debut sunt:

— poliartrită intermitentă sau persistentă la un număr limitat de articulaţii ce păstrează caracterul specific al simetriei; articulaţiile cel mai des interesate la debut sunt cele ale mâinii sau ale piciorului;

— artrită cronică progresivă deformantă, care încă de la început are o evoluţie rapidă şi gravă;

— poliartrită acută, explozivă şi migratorie, foarte asemănătoare reumatismului articular acut Bouillaud;

— reumatism palindromic;

— în tipul juvenil, debutul poate fi pauciarticular şi asimetric;

— în cazul debutului la vârstnic (după vârsta de de 60 ani), atingerea asimetrică a unui număr mic de articulaţii este mai frecventă. Se semnalează afectarea într-o incidenţă superioară a articulaţiei umărului;

— debutul oligoarticular, dar mai ales cel visceral se întâlnesc mai rar.

Pentru studii populaţionale sau făcute în scop de cercetare, Asociaţia Americană de Reumatologie (ARA - American Rheumatism Association) a stabilit o serie de criterii clinice, biologice, histologice şi/sau radiologice pentru stabilirea diagnosticului. Acestea sunt următoarele:

1. Redoare articulară matinală.
2. Durere la mişcare sau sensibilitate în cel puţin o articulaţie (observată de medic).
3. Tumefierea cel puţin a unei articulaţii (îngroşarea ţesuturilor moi sau acumulare de lichid, nu numai apoziţie osoasă, observate de medic).
4. Tumefierea cel puţin a unei alte articulaţii (observată de medic) cu menţiunea că intervalul dintre remarcarea tumefierilor să nu fie mai mare de trei luni.
5. Tumefiere articulară simultană şi simetrică (observată de medic). Interesarea bilaterală a articulaţiilor interfalangiene proximale, metacarpofalangiene, sau metatarsofalangiene este acceptată fără simetrie absolută. Afectarea articulaţiei interfalangiene distale nu este luată în consideraţie.
6. Prezenţa nodulilor subcutani (observată de medic) pe proeminenţele osoase, pe suprafeţele de extensie, sau în zonele juxtaarticulare.
7. Modificări radiografice tipice poliartritei reumatoide ce trebuie să includă cel puţin osteoporoză localizată la articulaţiile suferinde, prezenţa leziunilor degenerative neexcluzând suferinţa.

8. Prezența factorului reumatoid detectabil prin orice metodă, cercetat în două laboratoare diferite care au maximum 5% rezultate pozitive la grupuri martor.

9. Testul cheagului de mucină negativ în lichidul sinovial care poate fi opac și cu flocoane. Acest criteriu poate fi înlocuit de prezența unui exsudat inflamator cu minimum 2000 leucocite/mm^3, fără cristale.

10. Prezența în structura sinovialei a cel puțin trei dintre elementele histologice următoare:

— hipertrofie viloasă marcată;

— proliferarea și aranjarea în palisadă a celulelor sinoviale superficiale;

— infiltrare marcată cu limfocite sau plasmocite cu tendința de organizare în noduli limfatici;

— depuneri de fibrină, interstițial sau pe suprafața sinovialei;

— focare de necroză.

11. Aspectul histologic caracteristic al nodulilor cu focare granulomatoase ce prezintă zone centrale de necroză, înconjurate de mononucleare (dispuse în palisadă), fibroză periferică și celule de tip inflamator cronic.

În cazul unui tablou complet de suferința se întâlnesc 7 dintre aceste criterii, cu mențiunea că primele 5 care vizează semne clinice să aibă o durată de cel puțin 6 săptămâni.

Pentru diagnosticul de probabilitate sunt necesare 3 dintre aceste criterii cu mențiunea ca cel puțin unul dintre criteriile 1-5 să fi durat minimum 6 săptămâni.

Diagnosticul de posibilitate necesită 2 dintre următoarele criterii, cele clinice având nevoie de o durată de minimum 3 luni:

— redoare matinală;

— dureri la mișcări, continui sau intermitente, 3 săptămâni;

— tumefiere articulară;

— noduli subcutani;

— creșteri ale VSH sau ale proteinei C-reactive;

— irita (mai ales pentru artrita juvenilă).

Aceste criterii de diagnostic al poliartritei reumatoide elaborate în anul 1958 au fost revizuite în anul 1987 într-o formă mai simplificată, urmând să fie acceptate după o verificare multicentrică. În noua viziune, pentru diagnosticul de poliartrită reumatoidă trebuie să fie prezente minimum 4 dintre următoarele criterii:

1. Redoare matinală cu durata de minimum o oră ce este prezentă de cel puțin 6 săptămâni.

2. Tumefierea de cel puțin 6 săptămâni a minimum 3 articulații.

3. Tumefierea de minimum 6 săptămâni a carpului, articulațiilor metacarpofalangiene sau interfalangiene proximale.

4. Tumefirea articulațiilor simetrice.

5. Modificări radiografice ale mâinii tipice pentru poliartrita reumatoidă ce includ obligatoriu osteoporoza şi eroziuni.

6. Prezenţa de noduli reumatoizi.

7. Prezenţa de factor reumatoid printr-o metodă a cărei sensibilitate dă o pozitivitate sub 5% la loturi martor.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial se impune mai ales în etapele iniţiale ale suferinţei când boala poate fi confundată cu o multitudine de alte afecţiuni reumatice sau nereumatice care prezintă manifestări artralgice. Poliartrita reumatoidă în stadii avansate de evoluţie nu ridică probleme de diagnostic diferenţial.

Cele mai frecvente confuzii se creează cu spondilita anchilopoietică, reumatismul articular acut, osteoartrita, guta, lupusul eritematos sistemic, alte boli de colagen.

Afectarea iniţială a unor articulaţii mici ale membrelor inferioare poate sugera uneori debutul unei spondilite anchilopoietice, mai ales dacă suferinţa apare la un bărbat tânar. Diferenţierea o face apartenenţa bolnavului cu spondilită la grupul HLA B-27. În plus radiografia articulaţiilor sacroiliace, a coloanei vertebrale dorsolombare, pot arăta interesări caracteristice ale acestor segmente, interesări sugestive pentru diagnosticul de spondilită anchilopoietică.

Reumatismul articular acut poate fi confundat cu debutul exploziv la mai multe articulaţii al poliartritei reumatoide. Titrul ASLO (element puţin discriminatoriu) şi cointeresarea cardiacă (clinică sau electrocardiografică), cât şi evoluţia ulterioară a simptomelor, îndreaptă diagnosticul spre boala Bouillaud.

Artritele degenerative pot fi confundate cu poliartrita reumatoidă, mai ales când durerile articulare se însoţesc de tumefiere. Elementele care deosebesc cele două suferinţe sunt legate în special de caracterul durerii care dispare după repaus (în artroză), numărul mic de articulaţii interesate, lipsa de simetrie a artritelor, respectarea articulaţiilor metacarpofalangiene (excepţie cele ale degetelor 1 şi 2). Examenul radiografic arată prezenţa osteofitelor marginale iar explorările sanguine nu au nimic specific în cazul osteoartritelor.

Guta ca şi pseudoguta pot fi asemănătoare poliartritei reumatoide mai ales în forma lor cronică. Examenul lichidului sinovial cu evidenţierea diferitelor cristale ca şi evaluarea acidului uric în sânge şi în urina de 24 de ore permit tranşarea diagnosticului.

Reumatismul psoriazic este de obicei pauciarticular şi asimetric şi interesează de obicei articulaţiile interfalangiene distale, localizare neobişnuită pentru poliartrită. Manifestările sistemice sunt de obicei absente ca şi dezvoltarea

nodulilor subcutani. Factorul reumatoid este negativ iar radiografia poate arăta ascuţirea sau resorbţia totală a ultimei falange.

Dar unul dintre cele mai dificile diagnostice diferenţiale este cu lupusul eritematos sistemic, mai ales când acesta are un tablou clinic incomplet, dar în care domină sindromul poliartralgic. Identificarea unor cointeresări viscerale (mergându-se până la puncţia renală) ca şi identificarea în sânge de anticorpi antinucleari la titruri ridicate orientează diagnosticul spre boala lupică.

În cazul în care sindromul reumatoid apare în cadrul altor boli ca sarcoidoza, amiloidoza, boli inflamatoare digestive, boli infecţioase (hepatita epidemică, rubeola, mononucleoza infectioasă), tumori solide, contextul clinic şi probele de laborator specifice uşurează foarte mult diagnosticul.

În formularea diagnostică a poliartritei reumatoide se impune şi stabilirea momentului evolutiv. În prezent este acceptată stadializarea sugerată de ARA care se poate face în funcţie de starea clinico-funcţională sau de starea anatomică.

Clasificarea clinico-functională:

Clasa I — capacitate nealterată de efectuare a tuturor activităţilor zilnice.

Clasa II — activitaţile zilnice pot fi efectuate dar cu durere şi cu reducerea mobilităţii articulare.

Clasa III — capacitatea de a se îngriji singur.

Clasa IV — imobilizare la pat sau în scaun cu rotile şi incapacitate de autoîngrijire.

Clasificare în funcţie de starea anatomică:

Stadiul I — precoce.

Lipsa radiografică a leziunilor erozive dar cu posibilă prezenţă a osteoporozei.

Stadiul II — moderat.

Osteoporoză vizibilă radiografic, cu sau fără distrucţii osoase, dar cu posibilă deteriorare uşoară a cartilajului.

Absenţa deformărilor articulare deşi mişcările sunt limitate.

Atrofia muşchilor adiacenţi articulaţiei.

Prezenţa facultativă de leziuni ale parţilor moi extraarticulare ca noduli şi tenosinovite.

Stadiul III — sever.

Osteoporoza şi distrucţiile osului şi cartilajului sunt vizibile radiografic.

Deformare articulară cu subluxaţii, deviere ulnară sau hiperextensie, dar fără fibroză sau anchiloză osoasă.

Atrofie musculară marcată şi extinsă.

Prezenţa de noduli şi tenosinovite.

Stadiul IV — terminal.

Criteriile stadiului III şi

Fibroza articulară şi anchiloza.

TRATAMENT

Tratamentul poliartritei reumatoide are ca scopuri reducerea inflamaţiei si a durerilor articulare, oprirea evoluţiei leziunilor distructive ale osului şi cartilajului, corectarea mecanicii şi funcţiei articulare. El cuprinde modalităţi medicamentoase, fizioterapice, radioterapice, chirurgical-ortopedice şi alte proceduri de excepţie.

În *tratamentul general*, cel mai frecvent se utilizează medicamente din clasele: antialgice, antiinflamatoare (nesteroidiene şi cortizonice), imunosupresive (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexat), remitive (săruri de aur, d-penicilamina, antipaludice de sinteză).

Substanţele antiinflamatoare nesteroidiene, prin blocarea ciclooxigenazei, deprimă sinteza de prostaglandine, prostacicline şi tromboxani, fiind astfel analgetice, antipiretice şi antiinflamatoare. Cele mai folosite sunt aspirina şi indometacinul.

Acţiunea antiinflamatoare a aspirinei se exprimă la doze mai mari de 3 g/24h. Această posologie produce intoleranţă gastrică la peste 25% dintre bolnavi. De aceea ea este folosită în asociere cu preparate de protecţie gastrică. Recent au fost introduse forme medicamentoase solubile micronizate, forme tamponate sau cu eliberare intestinală. Cu toate precauţiile luate, se apreciază că la 75% dintre bolnavi aspirina produce microhemoragii digestive care nu modifică totuşi echilibrul hematologic. Uneori se produc însă hemoragii digestive abundente.

Indometacinul este folosit la doze între 50-150 mg/24h sub forma de preparate orale sau supozitoare. În afară de intoleranţa gastrică, ca efecte secundare se înscriu ameţeli, cefalee, somnolenţă. Fragmentarea dozei zilnice şi administrarea ei în ambele forme de prezentare a medicamentului reduce mult riscul intoleranţei digestive.

În afara celor două medicamente menţionate şi folosite în mod frecvent, în tratamentul poliartritei reumatoide sunt utlizate oricare dintre drogurile antiinflamatoare nesteroidiene. Eficienţa lor este variată de la un bolnav la altul dar niciunul dintre ele nu s-a dovedit până în prezent a fi superior aspirinei. Asocierile lor făcute în scopul creşterii eficacităţii şi diminuării efectelor secundare, mai ales digestive, nu s-au dovedit a fi reale, chiar dacă unii bolnavi apreciază combinaţiile a mai multe droguri. Trebuie menţionat faptul că aspirina scade nivelul seric al indometacinului şi naproxenului atunci când este administrată simultan cu acestea.

Corticoterapia pe cale generală, deşi este foarte eficace în ameliorarea simptomatologiei clinice şi biologice, trebuie evitată pentru că nu influenţează evoluţia bolii (distrucţiile cartilajului şi osului), iar fenomenele secundare la cure prelungite sunt redutabile, mai ales cel de accelerare a osteoporozei.

Preparatele frecvent folosite sunt prednisonul şi prednisolonul. În cazul prednisonului se recomandă doze care să nu depăşească 0,1 mg/kg/24h, fiind

suplimentate la nevoie cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene în cantităţi mai mici decât cele uzuale.

Schema prin care se începe cu 20-30 mg prednison, doză ce se menţine până la obţinerea unei ameliorări clinice şi apoi se scade lent (1 mg/10-14 zile) nu mai este în prezent recomandată din cauza reacutizării frecvente a inflamaţiei la scăderea cantităţii de medicament.

Ca şi medicaţia antiinflamatoare nesteroidiană, prednisonul trebuie administrat cu medicamente de protecţie gastrică, dată fiind incidenţa ridicată a ulcerului gastric şi duodenal la bolnavii sub corticoterapie (5-10%). Trebuie avut în vedere şi faptul că bolnavii care prezintă una dintre complicaţiile majore ale ulcerului, perforaţia, pot fi total asimptomatici.

Pentru prevenirea osteoporozei ce se produce în timpul tratamentului, se recomandă administrarea suplimentară de anabolizante, săruri de calciu, vitamina D. Instalarea fiziologică a menopauzei în timpul corticoterapiei impune tratament suplimentar cu hormoni estrogeni. Osteoporoza care prezintă tasări vertebrale contraindică corticoterapia.

Pentru protejarea funcţionalităţii axului hipofizo-suprarenalian s-a imaginat administrarea alternantă a prednisonului (dublul dozei zilnice administrat la 48 ore). În cazul poliartritei reumatoide această modalitate are o aplicabilitate redusă pentru că în ziua fără prednison se produc deseori tumefieri articulare cu dureri. În acelaşi scop se recomandă în timpul corticoterapiei prelungite administrarea intermitentă de ACTH sau tetracosactid, medicamente care se indică şi în perioada de oprire a tratamentului. Această atitudine nu este însă unanim acceptată.

Recent, pentru cazurile foarte severe, se preconizează o nouă metodă de administrare a unor preparate cortizonice denumită pulsterapie. În acest caz se foloseşte metilprednisolon în administrare *iv* (1 g în perfuzie lentă), una sau mai multe prize (2- maxim 4 administrări) zilnic sau la două zile. Se asigură astfel o ameliorare ce durează 2-3 luni.

Sărurile de aur au efect terapeutic mai ales atunci când sunt administrate la începutul bolii. Ameliorarea clinică începe să se observe după aproximativ 2 luni de tratament. Remisiunile sunt complete la circa 25% dintre bolnavi, 30-40% beneficiază de recuperari incomplete, iar ineficacitatea crizoterapiei se înscrie la ceilalţi. Remisiunile pot dura câţiva ani după oprirea tratamentului. La toate preparatele, principiul este ca începutul tratamentului să se facă cu doze progresive pentru a testa toleranta bolnavului la drog. În prezent se recomandă cure lungi cu administrări rare (lunare) a unor doze de întreţinere, ceea ce prelungeşte foarte mult perioada de remisiune. Fenomenele secundare pot să apară oricând în timpul tratamentului. Marea lor majoritate dispar însă la oprirea drogului sau la scurt timp după aceasta. Un preparat larg utilizat la noi este Tauredon-ul care se administrează în prize săptamânale de 10, 20, 30, 50 mg şi apoi se repetă săptamânal această doză pâna la sumarea cantităţii totale de 1 g. Un bilanţ

favorabil recomandă continuarea tratamentului cu doze de 50 mg la două săptămâni (timp de 3-4 luni) şi apoi lunar, pentru o perioadă lungă de timp.

În ultimii ani au fost realizate preparate de aur de administrare orală (Auranofine), cu eficacitate similară, dar cu efecte secundare mai reduse.

D-penicilamina este prescrisă frecvent în cazul eşecului sărurilor de aur, cu care nu trebuie însă asociată datorită sumării efectelor secundare. Şi în acest caz posologia este progresivă, începându-se cu 300 mg/zi timp de o lună, şi apoi crescându-se lunar cu 150 mg pâna la doza totală zilnică de 750-900 mg/zi. La o toleranţă bună a medicamentului şi dacă starea clinică o cere se poate majora cantitatea până la 1200 mg/zi. Experienţa ultimilor ani fixează însă cantitatea optimă/zi la 750 mg. La 60% dintre bolnavi efectul favorabil se observă la 3-6 luni şi se poate întinde pentru încă 1-2 ani. Din păcate la peste 25% dintre bolnavi cura trebuie întreruptă din cauza efectelor secundare digestive, cutanate, renale (ca şi în cazul sărurilor de aur suferinţa renală apare mai frecvent la indivizii HLA DR3), citopenii, pierdere temporală a gustului.

Antipaludicele de sinteză sunt indicate în suferinţe de intensitate submedie. Efectele se observă la un inerval de 1-3 luni şi sunt destul de inconstante. Cel mai folosit preparat este hidroxiclorochina. Şi în acest caz se recomandă o posologie progresivă, începându-se cu 200 mg/zi şi apoi se creşte cu încă 200 mg la 7-10 zile, până la doza de 600 mg/zi. În timpul curei de 1-2 ani de tratament se recomadă controale frecvente oftalmologice (la 2-3 luni) pentru a preveni apariţia unei retinopatii cu pierderea ireversibila a vederii; depozitele corneene sunt însă reversibile odată cu oprirea tratamentului. Teama de retinopatie a redus foarte mult folosirea antipaludicelor, iar când se recomandă, se prescriu 200-300 mg/zi.

Terapia imunosupresivă îşi găseşte o indicaţie majoră în cazurile în care este o vie activitate imunologica manifestată printr-un titru ridicat de factor reumatoid, prin existenţa unei poliadenopatii, sau a unui panus abundent. Medicamentele care se folosesc în prezent în acest scop sunt azatioprina, ciclofosfamida, methotrexatul.

Azatioprina în doze de 2,5 mg/kg/zi în cure de câteva luni dă rezultate bune, mai ales în combinaţie cu corticoterapia căreia îi permite scăderea dozelor.

Ciclofosfamida se foloseşte în doze de 50-100 mg/zi pâna la sumarea dozei de 2,5-3 g, riscul efectelor secundare crescând foarte mult când această posologie este depaşită.

În ultimul timp a fost introdus în terapeutica poliartritei reumatoide metotrexatul care se administrează în doze de 5-15 mg în una sau două prize/zi, o dată pe săptămână. Efectele clinice favorabile sunt vizibile la 4-6 săptămâni. Durata tratamentului poate fi îndelungată, cu un control obligatoriu periodic al numărului celulelor sanguine. În literatură se citează cazul unui bolnav care a luat metotrexat săptămânal timp de 11 ani, el prezentându-se apoi la medic pentru

anemie megaloblastică. Toleranţa foarte mare a acestui medicament în posologia menţionată ca şi eficienţa lui deosebită au largit mult sfera indicaţiilor sale, mai ales că utilizarea lui îndelungată nu produce neoplazii.

Indiferent pentru care dintre preparatele imunosupresive se optează, trebuie urmărite îndeaproape constantele care ilustrează eventualele reacţii adverse comune ca şi cele specifice fiecărui medicament.

Observaţiile prin care s-a arătat că **levamisolul** (medicament antihelmintic) stimulează activitatea macrofagelor şi imunitatea celulară i-au extins indicaţiile în bolile cu mecanism de producere imun. În cazul de faţă el se administrează 150 mg la două zile, timp îndelungat. Agranulocitoza, deseori cu evoluţie letală, pe care o poate produce ca şi intoleranţa digestivă limitează foarte mult utilizarea drogului.

Între medicamentele care se mai folosesc trebuie menţionată **salazopirina**, mai ales pentru cazurile care au şi o cointeresare digestivă de tip suferinţă colonică, sau pentru bolile care apar după realizarea unui by-pass intestinal făcut în scop terapeutic pentru obezitate.

Tratamentul local al articulaţiilor suferinde se aplică mai ales în cazul unor boli pauciarticulare sau monoarticulare.

Administrarea locală (intraarticular, în burse sau în tecile sinoviale ale tendoanelor) de preparate cortizonice se practică după evacuarea exsudatului şi într-o cantitate proporţională cu mărimea articulaţiei. În cazul administrării unor cantităţi mari de medicament, este posibil ca acesta să manifeste şi efecte generale, dar a căror intensitate şi durată sunt greu de prevăzut.

În cazul în care există un panus articular abundent, se poate practica sinoviorteza, procedeu prin care se urmareşte sclerozarea acestuia. În acest scop se injectează intraarticular substanţe chimice iritante (moruat) sau izotopi radioactivi ai sărurilor de aur, de itriu etc.

Având ca adresă tot panusul articular se poate practica radioterapia locală.

Procedurile fizioterapice calde (împachetări cu parafină, băi locale etc.) ameliorează durerea, reduc inflamaţia, produc relaxare musculară şi diminuează redoarea matinală în cazul aplicării lor imediat după sculare.

Gimnastica medicală blândă, care să intereseze toate articulaţiile suferinde trebuie practicată zilnic. Exerciţiile fizice de intensitate mare sunt interzise. Mişcările şi tracţiunile subacvatice ajută la relaxarea musculaturii şi la îndepărtarea contracturilor mai ales când sunt practicate după administrare de antialgice şi miorelaxante.

Procedurile ortopedico-chirurgicale se adresează în special situaţiilor cu deteriorări mari articulare, cu anchiloze sau semianchiloze, mai ales în poziţii vicioase. În aceste cazuri, pentru câştigarea unei mobilităţi articulare se fac alungiri de tendoane sau se montează proteze articulare. În cazul sinovitelor

proliferative, cu mare cantitate de panus articular, se practică sinovectomia, mai ales în cazul suferinţelor pauciarticulare.

Limfoplasmafereza este un procedeu terapeutic eroic ce îşi găseşte indicaţie în situaţiile refractare la terapiile comune şi care au un titru mare seric de factor reumatoid.

Conduita terapeutică generală practicată la începutul bolii constă în special din administrarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene şi de preparate remitive între care experienţa personală apreciază săruruile de aur iar în ultimii ani metotrexatul chiar de la debutul bolii în cazul unui diagnostic cert. Terapia imunosupresivă (exceptând metotrexatul) este recomandată în etape evolutive avansate, mai ales când sunt semne evidente morfologice şi funcţionale ale unei hiperactivităţi imune. Tratamentele locale pot fi practicate oricând în evoluţia bolii, iar cele ortopedicochirurgicale în stadiile avansate de suferinţă.

Corectarea stărilor patologice adiacente (anemie, osteoporoză, infecţii, afectări de organ etc.) se face conform indicaţiilor specifice.

BIBLIOGRAFIE

1. Alarcon G.S.-Rheumatiod arthritis-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen,Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.196
2. Amos R.S.-Sulphasalazine for rheumatic arthritis-Br.Med.J. 1986/293/420
3. Arnett C.F.-Rheumatoid arthritis-in „Cecil textbook of medicine" 19th Ed-Wyngaarden, Smith, Bennett (Eds)-Saunders 1992 p.1508
4. Bacon P.A.-Extraarticular rheumatoid arthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.1967
5. Ciobanu V.,Bolosiu H.-Polartrita reumatoida-Ed.Academiei 1983
6. Harris E.D.-Rheumatoid arthritis:pathophysiology and implications for therapy-N-.Engl.J.Med.1990/322/1277
7. Hough A.J.,Sokoloff L.-Pathology of rheumatoid arthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.674
8. Katz W.A.-Rheumatoid arthritis-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz(Ed)-Lippincott 1990 p.380
9. Kremer J.M.,Lee J.K.-A long-term prospective study of the use of methotrexat in rheumatoid arthritis-Arthritis Rheum 1988/31/577
10. Lightfood R.W.-Treatment of rheumatoid arthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.772
11. Lipsky P.E.-Rheumatoid arthritis- in „Harrison's principles of internal medicine" 12th Ed-McGraw Hill 1991 p.1437
12. McCarty D.-Clinical picture of rheumatoid arthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.715
13. Nordstrom D.M., Sterling G.W.-Pulse methotrexat therapy in rheumatoid arthritis-Ann.Int.Med. 1987/107/797
14. Popescu E.-Poliartrita reumatoida-in „Mecanisme imune in medicina interna"- Ed Stiintifica si enciclopedica 1986 p.245
15. Ryckewaert A.-Polyarthrite rhumatoide-in„Maladies systemiques" 2eme Ed-Kahn,Peltier (Eds)-Flammarion 1985 p.135
16. Tugwell P., Bennet K., Gent M.-Methotrexat in rheumatoid arthritis- Ann.Int.Med.1987/107/358
17. Ustinger P.D., Katz.A.-Rheumaoid arthritis-Diagnosis-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz(Ed)- Lippincott 1990 p.345
18. Zvaifler N.J.-Etiology and pathogenesie of rheumatic arthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.659

POLIARTRITA REUMATOIDĂ JUVENILĂ

Artrita sau poliartrita reumatoidă juvenilă este o boală inflamatoare articulară cronică ce interesează una sau mai multe articulații și apare la tineri sub 17 ani. Ca și în cazul poliartritei reumatoide a adultului elementele etiopatogenice implicate sunt de ordin infecțios, autoimunitar, traumatic ce survin pe un teren cu predispoziție genetică. Cea mai mică incidență a bolii se înscrie între unu și doi ani și cea mai mare în jurul vârstei de 5 ani. Criteriile generale pentru diagnostic sunt două:

— artrita persistentă, cu o durată de cel puțin 6 săptămâni, la una sau mai multe articulții;

— excluderea altor cauze de artrite ca reumatismul poliarticular acut, boala lupică, vasculite, spondilita anchilozantă, artrita psoriazică, artrite infecțioase, boli intestinale inflamatoare, boli neoplazice, boli hematologice, sarcoidoza, sinovita vilonodulară etc.

Suferința nu are un test specific pentru diagnosticul pozitiv, iar examenul radiologic devine sugestiv pentru boală destul de tardiv.

Poliartrita juvenilă are trei forme clinice de debut: sistemică, poliarticulară și pauciarticulară.

Debutul sistemic (*boala Still*) se produce în egală măsură la ambele sexe și deseori apare brutal la un interval variabil de timp după o infecție faringiană sau după o vaccinare. În această formă se înscriu 10-20% dintre bolnavi. Caracteristica fundamentală a bolii Still este prezența manifestărilor extraarticulare. Se înscrie febra înaltă, cu perioade facultative de subfebrilitate, erupție cutanată peteșială, nepruriginoasă, simultană sau succesivă febrei, limfadenopatie (hiperplazie foliculară nespecifică), hepatosplenomegalie, miozită, serozită (rareori tamponadă cardiacă). Artrita poate să apară oricând, dar mai frecvent după luni de la debutul semnelor generale. Sunt interesate în special articulațiile mari și mici ale membrelor inferioare ca și articulațiile mici ale mâinii. Seropozitivitatea pentru autoanticorpi este rară ca și interesarea pulmonului, a sistemului nervos central și a rinichiului (uneori proteinurie). Suferința determină întârziere în creștere a copilului.

Debutul poliarticular este înscris la 35-40% dintre bolnavi, fiind de două ori mai frecvent la femei. Începe insidios cu alterarea stării generale, subfebră, întârziere în creștere, pierdere ponderală, anemie, adenopatie, artrită simetrică la mai mult de 5 articulații, fiind afectate preferențial genunchii și articulațiile mici de la mână și picior. La jumătate dintre bolnavi sunt afectate articulațiile interapofizare ale coloanei vertebrale cervicale. La 15% dintre copii, care de obicei sunt peste vârsta de 8 ani, este prezent în ser factorul reumatoid. Ei au o evoluție mai severă a bolii, asemănătoare cu a adultului, artrita lăsând sechele distructive.

Dintre copiii fără factor reumatoid seric numai 10-15% vor rămâne cu sechele articulare. La 40% dintre copii se detectează factori antinucleari a căror existenţă serică este fără relaţie cu prezenţa sau absenţa factorului reumatoid.

Debutul oligoarticular se produce la 40% dintre bolnavi. În această formă sunt afectate mai puţin de 4 articulaţii într-un interval de 6 luni. Un subgrup al acestei forme de debut se caracterizează prin preponderenţă feminină, în general sub vârsta de 6 ani. Sunt afectate în combinaţii variate articulaţiile genunchilor, gleznele, coatele şi pumnii. Şoldurile sunt de obicei protejate. Bolnavele nu au factor reumatoid seric dar au frecvent anticorpi antinucleari. Nu se înscriu coparticipări sistemice, cu excepţia afectărilor oculare de tip iridociclită ce pot avea evoluţie cronică cu consecinţe uneori severe. Cu această excepţie prognosticul este în general bun. Un alt subgrup se caracterizează prin preponderenţă masculină şi printr-o simptomatologie localizată mai ales la membrele inferioare de tip spondiloartropatic, cu sacroileită chiar de la debut sau asimptomatică. La aceşti copii se detectează cu mare frecvenţa HLA B27.

Diagnosticul radiologic al poliartritei juvenile depinde de durata şi de evoluţia bolii. Se pot întâlni tumefieri ale părţilor moi, osteoporoză, formare de os nou periostal lângă articulaţia inflamată, închidere prematură epifizară, deteriorări cartilaginoase cu îngustări ale spaţiului articular, modificări erozive ale coloanei cervicale cu subluxaţii atlanto-occipitale.

Tratamentul se iniţiază cu aspirină într-o posologie adaptată vârstei şi greutăţii copilului. Se mai pot folosi şi antiinflamatoare nesteroidiene, de preferinţă tolectin. Pentru cortizonice pe cale generală se optează foarte rar deoarece împiedică dezvoltarea copilului. Prezenţa pericarditei în cazul formelor sistemice reprezintă însă o indicaţie majoră. În rest se folosesc în administrări topice sau în injecţii intraarticulare. Formele erozive de boală beneficiază de administrarea sărurilor de aur sau de penicilamină. Pentru această soluţie terapeutică ca şi pentru hidroxiclorochină opţiunile au scăzut foarte mult. Recent s-a introdus metotrexatul în tratamentul formelor refractare, înlocuind alte medicamente imunosupresive ca ciclofosfamida, azatioprina. Schema de administrare este în prize săptămânale la o posologie pediatrică.

BIBLIOGRAFIE

1. Butler J.L.-Juvenile rheumatoid arthritis-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen,Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.229
2. Calabro J.J.-Juvenile rheumatoid arhtritis-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz(Ed)-Lippincott 1990 p.396
3. Ciobanu V., Bolosiu H.-Poliartrita reumatoida-Ed.Academiei 1983
4. Hayem F.-Arthrite chronique juvenile-in „Maladies systemiques" 2eme Ed-Kahn,Peltier (Eds)-1985 p.169
5. Schaller J.G.-Treatment of juvenile rheumatoid arthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.913
6. Singsen B.H.-Pediatric rheumatic diseases- in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (ED)-Arthritis Foundation 1988 p.161

SINDROMUL SJÖGREN

Sindromul Sjögren se caracterizează printr-o inflamaţie cronică a glandelor salivare şi lacrimale ce duce la o scădere a secreţiei lor exocrine, producând cheratoconjunctivită şi xerostomie (sindrom sicca). Inflamaţia este considerată a fi de cauza imună. În forma ei primară nu se însoţeşte de nici o altă suferinţă, pe când în cea secundară se asociază frecvent cu altă afecţiune, cel mai des cu o boală a ţesutului conjunctiv, mai ales cu poliartrita reumatoidă. Jumătate dintre bolnavii cu sindrom Sjögren au poliartrită reumatoidă şi 10-15% dintre bolnavii cu poliartrită reumatoidă dezvoltă sindrom Sjögren. Sindromului sicca i se pot asocia şi alte entităţi clinice ca lupusul eritematos sistemic, scleroza sistemică, vasculite, artrita psoriazică, miastenia gravis, polimiozita, tiroidita Hashimoto, ciroza biliară primitivă, crioglobulinemia, limfoame, pancreatita şi alte boli dar cu frecvenţă mult mai mică.

Boala afectează în special femeile (90%), în majoritate în jurul vârstei de 50 de ani.

În etiologia suferinţei au fost implicaţi factori genetici, hormonali, imunologici şi posibil infecţioşi. La aceşti bolnavi se întâlnesc cu frecvenţă mai mare ca în populaţia generală HLA B8, DR3 (în forme primare), DR4 (în forme secundare). Predominenţa la sexul feminin sugerează contribuţia elementului hormonal estrogenic la inducerea unei hiperreactivităţi imune faţă de o eventuală infecţie, în celulele epiteliale ale ducturilor salivare găsindu-se frecvent virusul Epstein-Barr.

Leziunile clasice anatomopatologice sunt constituite din infiltrat limfoplasmocitar distribuit în jurul ducturilor glandulare intralobulaare, atrofie acinară, modificări metaplazice şi proliferative ale celulelor ductale, scăderea până la dispariţie a ţesutului adipos. Celulele mononuclere din infiltrat pot fi agregate in foliculi care împreună cu proliferarea celulelor ductale şi epimioepiteliale (ce apar în insule) induc ocluzii şi dilataţii supraiacente ale canalelor majore glandulare. În glandele salivare minore nu se întâlnesc insule epimioepiteliale. Cu tot infiltratul limfomonocitar masiv, septurile interlobulare rămân intacte, ceea ce deosebeşte sindromul Sjögren de tumorile limfoide. Unii lobuli pot avea însă arhitectura distrusă. Aceleaşi caractere histologice se pot întâlni în cazul coafectărilor organelor parenchimatoase şi chiar a ganglionilor limfatici care capătă uneori aspect pseudolimfomatos.

Urmarea acestor modificări histologice este scăderea secreţiei lacrimale şi salivare. Bolnavii au senzaţia de uscăciune a ochilor, de corpi străini intraoculari, de arsură, de dificultate de a deschide ochii, prezintă fotosensibilitate, nu pot plânge şi câteodată au vederea înceţoşată. Obiectiv se constată conjunctive conges-

tionate, cheratită filamentoasă, eroziuni corneene, rareori măriri ale glandelor lacrimale şi deseori infecţii bacteriene oculare secundare. Testul Schirmer, (o panglică de hârtie de filtru lată de 1 cm, îndoită la 0,5 cm de un capăt, „agăţată" în sacul conjunctival, în mod normal se umezeşte în timp de 5 minute pe o lungime de 15 mm) este negativ chiar la o stimulare a secreţiei lacrimale cu vapori de amoniac 10% emanaţi la 20 cm de nas. Examenul oftalmologic cu lampa cu fantă evidenţiază cheratita filamentară sau eroziuni corneene.

Scăderea secreţiei salivare se exprimă prin senzaţia de gura uscată, prin necesitatea de a bea lichide în timpul mesei, prin dificultatea de a inghiţi alimente solide, prin aderenţa alimentelor de palatul dur ceea ce impune detaşarea lor manuală sau cu lichide. Obiectiv se observă o mărire uni sau bilaterală a glandelor parotide care la palpare sunt ferme, neregulate şi posibil dureroase. Prezenţa febrei, a căldurii şi roşeţii locale presupune o infecţie cel mai des stafilococică. În plus se constată atrofii ale papilelor linguale, fisuri orale, mai ales la colţurile gurii. Afectarea glandelor salivare minore ale buzei inferioare permite chiar un diagnostic histologic cantitativ. Prezenţa a mai mult de o aglomerare de peste 50 limfocite (focus) pe o suprafaţă de 4 mm^2, are o valoare diagnostică aproape absolută, nemaiîntâlnindu-se decât la maximum 1% dintre normali. Sialografia poate arăta distorsiuni, dilataţii şi obstrucţii ale ducturilor şi atrofia glandei. Scintigrafia cu technetium radioactiv are mare valoare diagnostică; ea arată captare, concentrare şi excreţie deficitare. Măsurarea debitului salivar poate să scoată în evidenţă scăderea secreţiei.

Sindromul Sjögren poate prezenta coafectări ale altor organe. Urmare a infiltratului limfoplasmocitar, cu consecinţe pe funcţia şi structura glandelor salivare, aproximativ jumatate dintre bolnavi se plâng de uscăciune a mucoasei nazale, de dureri, de anomalii ale mirosului. Obiectiv se pot constata cruste (uneori hematice), epistaxis. Pot să apară în plus modificări ale vocii, ale auzului, tuse cronică, elemente cu o patogenie total ignorată. Modificările renale care apar mai frecvent sunt mai ales acidoza tubulară, aminoacidurie, glicozurie, diabet zaharat nefrogen. S-au mai semnalat glomerulonefrită, vasculită necrotizantă. Tegumentele bolnavilor sunt uscate, uneori cu ulceraţii sau cu elemente ale unei purpure hiperglobulinemice. Biopsia de mucoasă gastrică poate arăta uneori gastrită cronică atrofică cu infiltrat limfoplasmocitar al mucoasei. Hepatosplenomegalia şi boala cronică a ficatului se întâlnesc des luând uneori aspect de hepatită cronică activă şi ciroză biliară primitivă. Sindromul Sjögren se poate însoţi de cointeresări din partea altor organe dar acestea apar mult mai rar. Sunt citate diabetul zaharat, miastenia gravis, boli tiroidiene.

Sindromul Sjögren se poate însoţi de numeroase anomalii biologice ca anemie normocromă, leucopenie, eozinofilie, creşteri ale VSH. La mulţi bolnavi se înscrie hipergamaglobulinemie, crioglobulinemie mixtă (IgM-IgG), prezenţa de factor reumatoid, de complexe imune, de celule lupice, de variate tipuri de anticorpi antinucleari. Între aceştia unii sunt îndreptaţi împotriva unor antigene

nucleare care la imunofluorescență dau imagini pătate sau omogene. Tipul omogen ilustrează prezența de anticorpi antinucleoproteină. Tipul pătat, mai rar întâlnit ca cel omogen, arată prezența anticorpilor împotriva antigenului nuclear SS-B care este o ribonucleoproteină. Anticorpii anti SS-B au o mare specificitate și sunt întâlniți la 50-75% dintre bolnavi. Anticorpii precipitanți împotriva antigenelor SS-A și SS-B apar mai frecvent în formele primare, pe când antigenul SS-C apare rareori în formele primare și se întâlnește în egală măsură în cele secundare cu poliartrită reumatoidă ca și în poliartrita reumatoidă ca atare. Anticorpii anti SS-C sunt relatati în prezent ca „rheumatoid arthritis precipitin" (RAP). În acest domeniu al antigenelor nucleare există identități structurale dar cu denumiri diferite. SS-A, Ro și SjD sunt identice între ele, ca și SS-B, La, Ha, SjT și grupul SS-C, RAP, RANA (rheumatoid arthritis nuclear antigen). De asemenea, la 50% dintre bolnavi sunt prezenți anticorpi antiduct epitelial de glande salivare și uneori anticorpi antitiroglobuluina. *Beta* 2 microglobulina (component al membranei limfocitare) poate fi crescută în ser, urină și salivă. Valorile serice și salivare au valoare prognostică, creșterile sugerând agravări iar scăderile ameliorări. Prezența în urină poate reprezenta o disfuncție tubulară proximală renală. Cercetarea comportamentului imun la Phytohemagglutinina (Pha) și la Dinitroclorbenzen (DNCB) arată un deficit de răspuns.

În salivă se pot detecta uneori valori mari de IgG și IgM.

Tratamentul sindromului Sjögren este dublu, pe de o parte al sindromului sicca și pe alta parte al coafectărilor prezente. Se recomandă instilații frecvente oculare cu preparate oftalmice ce conțin carboximetilceluloza. Pentru gură se recomandă o igienă foarte riguroasă, alimentație predominant păstoasă, badijonări cu antibiotice și nistatin în cazuri severe, aport crescut de lichide. Tratamentul coafectărilor viscerale este specific. Uneori, terapia poliartritei reumatoide aduce ameliorări sindromului Sjögren.

BIBLIOGRAFIE

1. Alspaugh M.A,Whaley K.-Sjögren's syndrome-in „Textbook of rheumatology" 1st Ed-Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds)-Saunders 1981 p.961
2. Buchanan W.W.,Kean W.F.-Sjögren's syndrome-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz(Ed)-Lippincott 1990 p.520
3. Ciobanu V., Bolosiu H.-Poliartrita reumatoida- Ed.Academiei 1983
4. Kaplan G.-Syndrome de Gougerot Sjögren-in „Maladies systemiques" 2eme Ed-Kahn,Peltier (Eds)-Flammarion 1985 p.359
5. Popescu E.-Variante ale poliartritei reumatoide- in „Mecanisme imune in medicina interna"- Ed științifică și enciclopedică 1986 p.252
6. Snaith M.L.-Sjögren's syndrome-in „Oxford textbook of medicime" 2nd Ed-Weatherall, Ledingham, Warrell (Eds)-Oxford Medical Publications 1988 p.16/41
7. Talal N.-Sjögren's syndrome-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen ,Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.290
8. * -Sjögren's syndrome-in „Pathologic basis of diseases" 3d Ed- Robbins,Cotran, Kumar (Eds)-Saunders 1984 p.189

9 LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Lupusul eritematos sistemic este o afecţiune caracterizată printr-un proces inflamator cronic difuz care afectează o serie de organe (piele, articulaţii, sistem nervos, seroase etc.). Boala este însoţită de producţia unei game largi de autoanticorpi, dintre care cei antinucleari sunt cei mai reprezentativi. Manifestările clinice şi biologice ale bolii sunt extrem de variate şi evoluează cu perioade de exacerbări şi remisiuni.

Denumirea bolii se trage de la rash-ul facial frecvent observat în cursul evoluţiei, care seamănă cu eritemul malar al lupului.

EPIDEMIOLOGIE

Datele privind răspândirea bolii în populaţie variază mult în lume de la o zona geografică la alta. Incidenţa anuală a bolii aste relatată ca variind între 5 şi 75 cazuri noi la 100 000 locuitori. S-a observat o influenţă a rasei, boala fiind mai frecventă la negri decât la albi. Este cunoscută predilecţia bolii pentru femei (femei/bărbaţi = 7/1, 9/1), în special pentru grupa de vârstă 15-45 ani. În ultimele decenii s-a observat o creştere a frecvenţei bolii lupice. Aceasta pe de o parte datorită creşterii acurateţii diagnosticului prin perfecţionările aduse metodelor de diagnostic cât şi, probabil, datorită unei creşteri reale a incidenţei, la care s-a adăugat apariţia sindromului lupic indus medicamentos.

ETIOLOGIE

Cauza bolii este necunoscută. La declanşarea şi întreţinerea bolii contribuie întrepătrunderea dintre factorii genetici, hormonali şi imunologici cu anumiţi factori de mediu. Rolul factorilor genetici în producerea bolii este susţinut de: analiza agregării familiale, studii pe gemeni monozigoţi, cercetarea unor markeri genetici şi studii pe modele experimentale.

Rata apariţiei lupusului eritematos sistemic la gemenii monozigoţi este de aproximativ 70% faţă de 3% la gemenii heterozigoţi si la rudele de gradul I ale bolnavilor cu lupus. La aceştia din urmă se remarcă şi o creştere a incidenţei altor boli autoimune sau a unor aberaţii imune cu expresii variate clinice.

Anumiţi markeri genetici au fost identificaţi cu o frecvenţă mai mare la bolnavii cu lupus comparativ cu incidenţa lor în populaţia normală. Dintre aceştia sunt de remarcat anumiţi produşi ai genelor complexului major de histocompati-

bilitate (CMH) de clasa a II-a (HLA D/DR) (fig. 9.1). Rolul acestora se exercită în procesele de reglare imună, dictând repertoriul antigenelor față de care răspund limfocitele T helper (Th), deci reactivitatea sau lipsa de răspuns la un antigen dat (fig. 9.2). Antigenele de histocompatibilitate (HLA) de clasa a II-a mai frecvent întâlnite în boala lupică sunt DR2 care se corelează cu un răspuns imun exagerat la acizii nucleici și DR3 cunoscut a induce o hiperreactivitate imună generalizată.

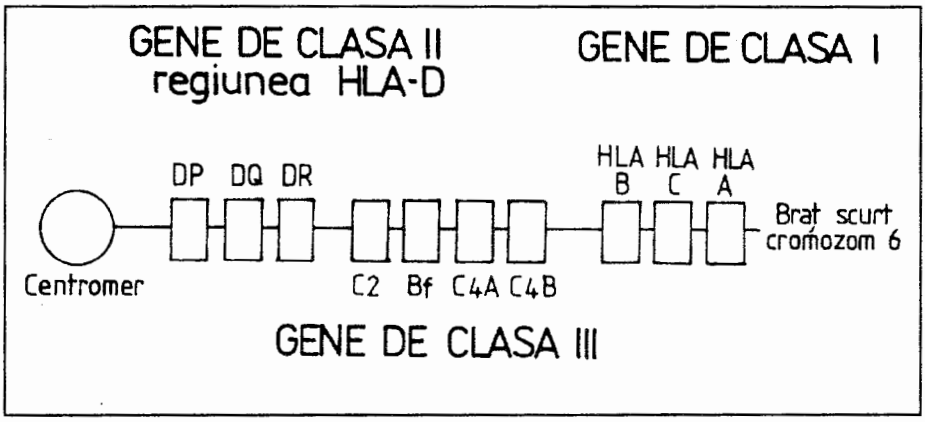


Fig. 9.1 Schema secvenței genelor de histocompatibilitate de pe cromozomul 6

Alte gene implicate în producerea lupusului sunt și cele care controlează numărul receptorilor C3b de pe hematie. Grație acestor receptori, complexele imune care au fixat complementul sunt epurate din circulație. Bolnavii cu lupus ca și consanguinii lor au un număr redus de receptori C3b, acest deficit favorizând persistența circulatorie a complexelor imune. De asemenea, deficiențe moștenite ale fracțiilor de complement C2 și C4 se asociază frecvent cu boala lupică. Diferențele genetice între indivizi privind activitatea N- acetil transferazei hepatice pot reprezenta factori favorizanți pentru boală. Există acetilatori lenți și rapizi, lupusul medicamentos fiind frecvent întâlnit la acetilatorii lenți. Rezultatele observațiilor pe modele experimentale animale (șoareci NZB/NZW sau MRL/MP) care prezintă spontan o suferință asemănătoare bolii lupice au evidențiat că fiecare anomalie imunologică este sub control genetic.

Rolul factorilor hormonali în dezvoltarea bolii este sugerat de predominanța bolii la femei. La bolnavele cu lupus s-au constatat nivele mai crescute ale metaboliților estrogenilor comparativ cu valorile întâlnite la femeile normale, iar administrarea de anticoncepționale orale a agravat boala. Aceste observații sunt explicate prin capacitatea hormonilor sexuali de a modula reactivitatea imună în sensul sporirii acesteia de către estrogeni și deprimării ei de către androgeni. Efectele estrogenilor se manifestă atât asupra limfocitelor, deprimând subpopulația

T supresoare (Ts) cât şi la nivelul sistemului reticuloendotelial unde scad capacitatea de epurare a complexelor imune circulante. Influenţa hormonilor sexuali a fost demonstrată pe modele experimentale la animale. Astfel şoarecii (NZB/NZW) de sex masculin, castraţi înainte de pubertate dezvoltă o boală similară şoarecilor de sex feminin. Administrarea de androgeni are efect benefic asupra bolii.

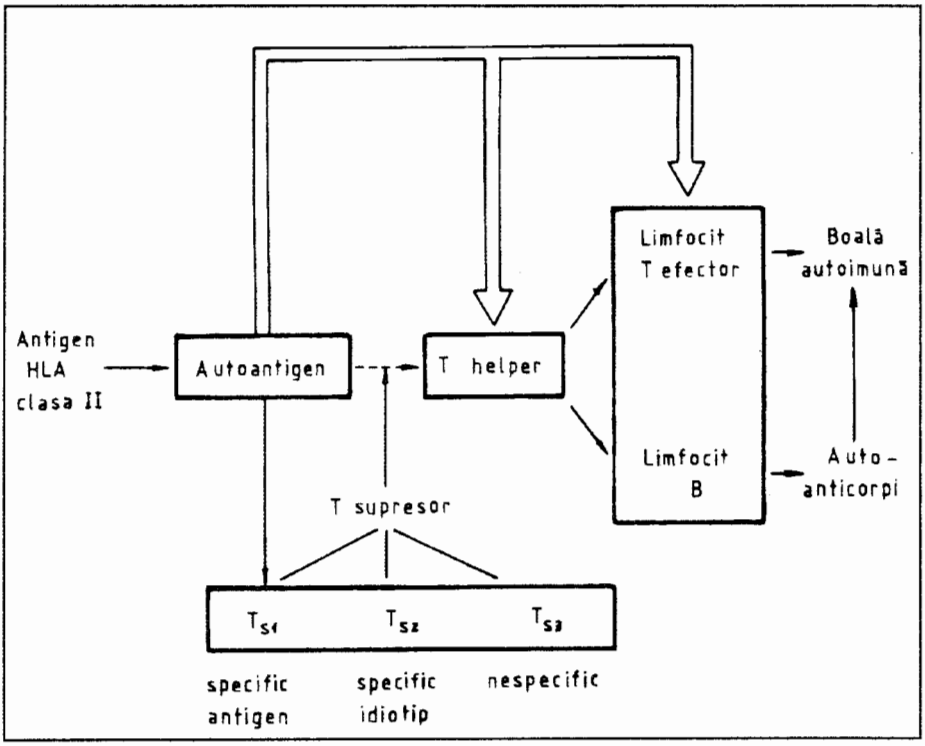


Fig. 9.2 Schema interrelaţiilor funcţionale limfocitare în lupusul eritematos sistemic

Dintre factorii de mediu implicaţi în etiologia bolii sunt de menţionat razele ultraviolete, virusurile şi medicamentele.

Razele ultraviolete intervin în declanşarea bolii prin stimularea producerii de interleukină 1 de către celulele cutanate, fapt ce favorizează declanşarea reacţiilor imune. De asemenea, razele ultraviolete modifică DNA din celulele epidermice şi stimulează reacţiile imune.

Etiologia virală a lupusului este susţinută de argumente serologice, morfologice şi experimentale. Argumentele serologice sunt constituite în special de prezenţa unor titruri ridicate de anticorpi antivirali. Prezenţa la o serie de

bolnavi cu lupus a anticorpilor față de RNA dublu catenar sugerează o reacție cu un RNA viral. Studii la microscopia electronică a unor fragmente de biopsie renală de la bolnavii cu lupus au arătat prezența în unele celule endoteliale glomerulare și în limfocite a unor formațiuni microtubulare cu un aspect asemănător celui al nucleocapsidelor virale. Șoarecii NZB/NZW sunt capabili să dezvolte o nefrită lupică cu toate caracterele imunopatologice și serologice ale nefritei lupice umane, inclusiv existența formațiunilor microtubulare în celulele endoteliale glomerulare. Filtrate de celule libere conținând probabil virus au fost preparate și din splina câinilor cu lupus și au indus formarea de anticorpi antinucleari când au fost injectate la animale normale.

Unele medicamente sunt cunoscute a avea capacitatea de a induce boala. Între acestea se înscriu hidralazina, procainamida, d-penicilamina. Alte medicamente pot însă agrava suferința, în această categorie intrând sărurile de aur, anticoncepționalele, sulfonamidele, penicilina.

Factorii de mediu care acționează pe un teren genetic și hormonal predispus perturbă balanța dintre imunitate și toleranță cu dezvoltarea fenomenelor autoimune concretizate prin producția unei game largi de autoanticorpi.

PATOGENIE

Anomaliile imunologice au la bază atât hiperreactivitatea limfocitului B cât și deprimarea limfocitului Ts. Limfocitul B din sângele periferic al bolnavilor cu lupus are o capacitate de proliferare spontană de 8-9 ori mai mare decât cel de la subiectul sănătos. Această proprietate se exprimă indiferent de faza de activitate a bolii și sugerează o inclinație spre starea de hiperreactivitate a limfocitului B chiar în perioada de liniște clinică a bolii.

Subpopulația Ts este deprimată. Defectul este mai evident la grupul de pacienți cu boala activă decât la cei cu boala inactivă. Această variație a intensității de răspuns sugerează că defectul este și câștigat, deprimarea subpopulației Ts putându-se datora și existenței unor anticorpi limfocitotoxici.

Perturbarea echilibrului limfocitar Th/Ts, în favoarea subpopulației Th, favorizează cooperarea acestuia cu limfocitul B și producerea în exces de autoanticorpi. Cei mai frecvenți autoanticorpi identificați în lupus sunt cei îndreptați împotriva unor structuri antigenice nucleare și citoplasmatice. Aceștia nu au specificitate de organ sau specie. Alți autoanticorpi reacționează cu elementele figurate ale sângelui.

Anticorpii antinucleari sunt cei care se întâlnesc cu cea mai mare frecvență în boala lupică și sunt îndreptați împotriva DNA dublu și monocatenar, RNA, nucleoproteine, histone, nucleoli. Deoarece DNA nu este antigenic, apariția anti-

corpilor anti DNA poate fi urmarea unei reacţii încrucişate cu alţi imunogeni (fosfolipide, polizaharide bacteriene) sau a unei activări policlonale a limfocitului B.

Caracteristici pentru lupus sunt anticorpii ce reacţionează cu DNA dublu catenar (nativ). Deşi frecvent întâlniţi în lupus, anticorpii anti DNA monocatenar, antinucleoproteina, anti RNA dublu catenar, anti nucleoli pot fi prezenţi şi în alte boli autoimune. Ei nu au astfel specificitatea anticorpilor anti DNA dublu catenar.

Prin unirea anticorpului cu antigenul corespunzător se vor forma complexe imune, cel mai caracteristic fiind cel al DNA-anti DNA.

Anticorpii aparţin claselor IgM sau IgG. Complexele imune astfel formate devin nocive în momentul în care se creează posibilitatea depunerii lor tisulare. Acest proces este favorizat de persistenţa lor mai îndelungată în circulaţie în condiţiile unui defect al funcţiei de epurare de către sistemul reticuloendotelial. Defectul menţionat poate să apară atât în contextul unui exces estrogenic, cât şi probabil datorită scăderii numărului de receptori Fc activi pe celulele fagocitare sau supraîncărcării acestora cu complexe imune în exces. Leziunile imune caracteristice bolii lupice sunt produse în mare parte prin depunerea acestor complexe în diverse ţesuturi. În timpul formării şi depunerii lor este activat sistemul complementului. În succesiunea de activare, dintre fracţiile de complement se detaşează multiple polipeptide cu calităţi proinflamatoare, vasoactive şi chemotactice pentru polimorfonucleare. Afluxul de polimorfonucleare urmat de eliberarea enzimelor lizozomale determină apariţia leziunilor inflamatoare observate în boala lupică.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Procesele imune patologice duc la intreţinerea unei inflamaţii cronice diseminate în diverse organe şi ţesuturi. Structurile cele mai expuse şi mai profund interesate sunt vasele sanguine, glomerulul renal, tegumentul şi plexul coroid. Histologic, boala se caracterizează prin leziuni de tip inflamaţie cronică şi în special degenerescenţă fibrinoidă, ajungând până la necroză fibrinoidă. Fibrinoidul reprezintă un material amorf eozinofil care se depozitează frecvent pe vasele sanguine, de-a lungul fibrelor de colagen şi pe suprafaţa seroaselor. În compoziţia sa intră fibrina, Ig, complement şi DNA. Corpii hematoxilinici găsiţi în zonele cu inflamaţie sunt mase rotunde cu aspect omogen care se coloreaza în roşu cu hematoxilină şi reprezintă resturi nucleare care provin din necroze celulare. Ei sunt consideraţi echivalentul „in vivo" al fenomenului LE şi reprezintă trăsătura histologică cea mai specifică a bolii lupice. Vasculita care apare în lupus poate implica arteriole, venule şi mai rar artere. În organele afectate prin vasculita vaselor mici, primele leziuni se caracterizează prin infiltraţie granulocitară, edem periarteriolar şi depozite de fibrinoid, ajungând pînă la

necroza fibrinoidă. Urmare a afectării vasculare apare apoi suferința parenchimului.

Modificările renale, relativ frecvente, sunt foarte variate și depind de localizarea complexelor imune ân glomerul. Se descriu 4 tipuri de leziuni histologice renale:

— glomerulonefrita mezangială caracterizată prin hipercelularitate mezangială și depozite de complexe imune în mezangiu;

— glomerulonefrita focală, cu hipercelularitate segmentară a unor glomeruli, în timp ce alții sunt îndemni; complexele imune sunt depozitate în mezangiu și de-a lungul membranei bazale;

— glomerulonefrita proliferativă difuză caracterizată prin proliferare difuză (endotelială, mezangială, epitelială), infiltrat inflamator și inflamația capsulei ducând la formarea de „semilune" și îngroșarea membranei bazale. Complexele imune sunt dispuse de-a-lungul membranei bazale și subendotelial;

— glomerulonefrita membranoasă, cu celularitate glomerulară normală, dar cu îngroșarea membranei bazale și depozite de complexe imune intramembranos și subepitelial.

Leziunile active renale constau din necroză fibrinoidă, proliferare endocapilară, „semilune" subepiteliale („crescents"), corpi hematoxilinici, trombi hialini și anse capilare cu aspect de sârmă („wireloops"), rezultat al îngroșării membranei bazale și modificărilor fibrinoide.

Leziunile cronice constau din „semilune" fibroase, fibroză periglomerulară, scleroză glomerulară, atrofie tubulară și fibroză interstițială.

În splină leziunile vasculare iau forma unei fibroze concentrice în jurul arterelor centrale și penicilare creând aspectul unor formațiuni în „bulb de ceapă" (onion-skin).

Ganglionii limfatici, în special în formele active de boală, arată modificări nespecifice de tipul hiperplaziei foliculare.

Leziunile tegumentare constau din degenerescența membranei bazale, vacuolizarea celulelor bazale, edem și necroză fibrinoidă în derm și infiltrat inflamator la nivelul vaselor locale.

Leziunile cronice (discoide) se caracterizează prin hipercheratoză și atrofie la nivelul epidermului, cu dopuri cornoase invaginate în ostiumul folicular, iar la nivelul dermului infiltrate limfocitare și în jurul foliculului pilos.

Prin imunofluorescență s-au observat în biopsiile de piele prezența complexelor imune dispuse sub formă de benzi fluorescente la nivelul joncțiunii dermoepidermice, atât în tegumentele afectate cât și în cele indemne. Sinoviala este edematiată și conține depozite de fibrină. Panusul și eroziunile osoase nu se întâlnesc în mod obișnuit ca în poliartrita reumatoidă.

Membranele seroase incluzând în special pleura şi pericardul şi mai rar peritoneul sunt edematiate, cu depozite de fibrinoid iar revărsatele reprezintă exsudate cu predominanţă în sediment a limfocitelor, uneori şi cu celule LE.

La nivelul inimii, în afara pericardului, miocardul poate fi afectat ca urmare a proceselor vasculitice.

Endocardita verucoasă nebacteriană Libman-Sacks, caracteristică bolii lupice, constă din vegetaţii nebacteriene pe valve sau cordaje tendinoase. Vegetaţiile conţin fibrinoid şi infiltrat inflamator bogat în neutrofile, limfocite şi histiocite.

Modificările de la nivelul sistemului nervos central sunt urmarea vasculitelor necrozante ale arteriolelor şi capilarelor. Sunt menţionate frecvent microinfarcte şi microhemoragii. La nivelul plexului coroid, la unii pacienţi apar depozite abundente de Ig şi complement dispuse pe membrana bazală. La nivel retinian pot să apară corpii citoizi prin degenerescenţa focală a fibrelor nervoase retiniene.

TABLOU CLINIC

Datorită interesării multisistemice, manifestările clinice sunt variate, semnele şi simptomele fiind generate de leziunile structurilor afectate.

Debutul bolii poate fi acut sau insidios. Manifestările clinice polimorfe pot coexista de la începutul bolii sau tabloul clinic iniţial sărac se completează în cursul evoluţiei. Boala evoluează cu perioade de exacerbări şi remisiuni. În cursul evoluţiei pacienţii pot prezenta fie acelaşi tip de manifestare clinică cu acutizări şi remisiuni, fie alte manifestări sistemice ce survin simultan sau succesiv.

Manifestările clinice ale unui pacient pot să difere de ale altora.

Tabloul clinic este al unei femei tinere cu febră, artralgii/artrite, erupţie cutanată, serozită, nefrită.

Febra, urmarea procesului inflamator, este simptomul prezent atât la debutul bolii cât şi în perioadele de acutizare, însoţind o serie de alte manifestări clinice.

Alte manifestări generale prezentate de pacienţi la debutul bolii includ astenie, pierdere ponderală, anorexie.

Manifestările osteo-articulare şi musculare. Suferinţa clinică cea mai frecventă este cea articulară, fiind întâlnită la aproximativ 90% dintre bolnavi. Ea este dominată de artralgii şi artrite. Artrita este simetrică, afectează în special articulaţiile mici şi este adesea reversibilă şi fără deformări. Articulaţiile cel mai frecvent afectate sunt articulaţiile interfalangiene proximale, metacarpofalangiene, pumnii, coatele, genunchii. Redoarea matinală este raportată la aproximativ 50% din pacienţi. În mod obişnuit nu se întâlnesc eroziuni osoase ca în poliartrita reumatoidă, deoarece procesul inflamator este exsudativ şi nu proliferativ.

Afectarea osoasă este mai rară. Necroza aseptică de cap femural este descrisă la 10% dintre bolnavi şi este urmarea corticoterapiei prelungite şi a vasculitei.

În perioadele de activitate a bolii, la aproximativ 7% dintre pacienţi pot să apară nodului subcutanaţi situaţi în jurul articulaţiilor, în special pe feţele de extensie.

Mialgiile însoţesc frecvent manifestările articulare.

Manifestări cutaneo-mucoase. Manifestarea clasică este de eritem „în fluture" (vespertilio) ce cuprinde eminenţele malare şi piramida nazală, respectând şanţul nazo-labial. Erupţia poate să apară şi în absenţa expunerii la soare, dar cel mai des apare şi este exacerbată de soare. Eritemul se poate extinde şi pe alte zone, în special pe cele expuse la soare (frunte, bărbie, regiunea decolteului). Frecvent poate să apară şi o erupţie eritemato- maculo-papuloasă.

În leziunile discoide, eritemul este urmat de hipercheratoză şi atrofie, hiper şi hipopigmentari şi telangiectazii.

Leziunile vasculitice îmbracă aspecte variate,de la purpură la eritem periunghial şi macule eritematoase pe eminenţele tenare şi hipotenare, la ulceraţii ce pot să apară pe suprafeţele de extensie ale antebraţului sau ulceraţii mici la nivelul pulpei degetelor ce pot progresa spre gangrenă.

Mai pot să apară leziuni urticariene, edem angioneurotic, leziuni buloase.

Sindromul Raynaud şi livedo reticularis sunt prezente la aproximativ 30% din cazuri.

Alopecia mai frecvent circumscrisă şi mai rar difuză şi completă apare în formele active de boală şi este frecvent reversibilă. Părul este uscat, lipsit de luciu şi se rupe la mică distanţă de la emergenţă. Aceasta este urmarea infiltratului limfocitar în jurul foliculul pilos.

Leziunile mucoaselor constau din peteşii şi ulceraţii ale mucoasei palatului dur şi moale şi uneori ale septului nazal.

Poliserozita. Pleurezia este prezentă la aproximativ 1/3 dintre bolnavi. Clinic interesarea seroasei pleurale se manifestă prin dureri toracice, frecături pleurale sau sindrom pleural. Lichidul pleural conţine numeroase limfocite şi uneori celule LE. Biopsia pleurală evidenţiază prezenţa corpilor hematoxilinici.

Pericardita este mai frecventă decât este diagnosticată clinic şi se traduce prin dureri toracice şi frecătură pericardică. Revărsatele pericardice determină rareori tamponadă.

Peritonita este mult mai rară, 5-10% dintre pacienţi cu pleuropericardită având concomitent şi peritonită. Manifestările peritonitei includ dureri abdominale, anorexie, vărsături şi mai rar ascită.

Manifestări renale. Marea majoritate a pacienţilor prezintă leziuni renale în cursul evoluţiei bolii. Incidenţa crescută a atingerii renale este explicată de

faptul că glomerulii renali sunt prima țintă a depunerii de complexe imune datorită stresurilor hemodinamice la care sunt supuși.

O parte din pacienți prezintă anomalii renale minime care scapă detectării clinice. Manifestările clinice sunt observate la aproximativ 50% din pacienți și depind de tipul histologic de afectare renală.

Glomerulonefrita mezangială relativ frecventă poate să se manifeste doar cu proteinurie minima și microhematurie. În glomerulonefrita membranoasă tabloul clinic este al sindromului nefrotic, uneori cu hipertensiune arterială.

Glomerulonefrita focală se poate traduce prin proteinurie și adesea hematurie. În glomerulonefrita difuză proliferativă tabloul clinic este sever, cu sindrom nefrotic, hipertensiune arterială și insuficiență renală precoce. Piuria și febra la pacienții cu boala lupică, în special la cei sub corticoterapie, pot reflecta o infecție a tractului urinar.

Tipul leziunii histologice nu este fix, putând trece dintr-o formă în alta pe parcursul evoluției bolii. De aceea stabilirea gradului de activitate a bolii (ex. necroza fibrinoidă) și indexul de cronicitate (hialinizare glomerulară, fibroza interstițială) sunt mai precise decât clasificarea histologică pentru aprecierea evoluției afectării renale.

Manifestările cardiovasculare. În boala lupică sunt afectate cele trei tunici ale inimii. În afara afectării pericardului în cadrul poliserozitei, miocardita trebuie suspectată în condițiile unei tahicardii neexplicate de febră sau anemie. Uneori poate să apară tabloul clinic al insuficienței cardiace produsă fie prin miocardită, fie prin hipertensiune arterială de origine renală. Endocardita verucoasă semnalată de Libman și Sacks interesează în special valva mitrală, este recunoscută după sufluri, dar cel mai frecvent este diagnosticată post mortem.

Afectarea coronarelor, consecință a aterosclerozei sau a arteritei, poate fi cauza infarctului miocardic la femei tinere supuse unei corticoterapii prelungite.

Interesarea vaselor în cadrul vasculitei se poate manifesta prin ulcerații la nivelul tegumentului și mucoaselor iar afectarea *vasa nervorum* poate da manifestări de tip nevritic.

Tromboflebitele recurente, relativ frecvente, pot fi prima manifestare a bolii.

Manifestări pulmonare. Afectarea pulmonară cea mai frecventă este cea a interstițiului pulmonar. Se poate manifesta clinic prin dispnee, cianoză, raluri subcrepitante pe toată aria pulmonară sau poate fi asimptomatică clinic și detectată prin teste funcționale pulmonare.

Examenul radiologic poate evidenția uneori infiltrate difuze ale bazelor pulmonare, alteori zone de fibroză sau atelectazie. Deoarece pneumonia lupică este o manifestare relativ rară, diagnosticul trebuie pus după excluderea agenților infecțioși (de reținut tuberculoza și infecția cu *Pneumocystis carinii*), în special la pacienții tratați cu imunosupresoare și corticoizi.

Manifestări neuropsihice. Afectarea sistemului nervos central reprezintă una dintre manifestările severe ale bolii lupice şi este întâlnită la aproximativ 30-50% dintre pacienţi. Cele mai frecvente manifestări sunt convulsiile localizate sau generalizate şi tulburările psihice de la anxietate la tulburări de comportament incluzând irascibilitate, confuzie, halucinaţii, reacţii paranoide sau chiar reacţii schizofrenice. Psihozele în cadrul bolii sunt dificil de diferenţiat de cele induse de corticoterapie.

De asemenea mai pot să apară paralizii de nervi cranieni, accidente vasculare cerebrale, meningite aseptice, neuropatii periferice. Lichidul cefalorahidian al pacienţilor cu afectare neurologica poate arăta o creştere a concentraţiei proteice şi a limfocitelor. Electroencefalograma este anormală, cu modificări difuze nespecifice. Tomografia computerizată poate evidenţia microinfarcte datorită vasculitei. Afectarea neurologică frecventă şi polimorfă este urmarea depunerilor de complexe imune la nivelul plexului coroid şi a prezenţei anticorpilor limfocitotoxici care reacţionează încrucişat cu celulele neuronale.

La ochi pot să apară modificări retiniene şi corneene.

Manifestări digestive şi ganglionare. Anorexia, greaţa, vărsăturile şi durerile abdominale sunt frecvente. Ele sunt datorate interesării seroasei peritoneale sau arteritei mezenterice. Ultima se poate complica cu infarct intestinal şi perforaţie. Uneori poate să apară şi pancreatita.

Hepatomegalia este prezentă la aproximativ 30% dintre pacienţi. Biopsia hepatică poate fi normală sau poate evidenţia încărcare grasă şi fibroză. Creşterea enzimelor hepatice poate apărea ca o consecinţă a bolii sau a terapiei prelungite cu aspirină. Hepatita cronică este foarte rară.

Splenomegalia este prezentă la 15% dintre bolnavi.

Adenopatia se poate întâlni în formele active de boală.

EXPLORĂRI DE LABORATOR

Determinări hematologice. Anemia apare frecvent la bolnavii cu lupus, este moderată şi cel mai des normocromă. Ea poate fi urmarea hemolizei autoimune cu test Coombs pozitiv sau poate fi rezultatul infecţiilor şi/sau a insuficienţei renale cronice consecutive.

Leucopenia apare la jumatate dintre bolnavi şi este în general sub 4000 elemente /mm^3, dar corticoterapia şi infecţiile pot induce o creştere a numărului de leucocite. Leucopenia este interpretată ca urmarea acţiunii anticorpilor antileucocitari sau ca o consecinţă a scăderii fracţiilor de complement (consumat în reacţia antigen-anticorp) cu acţiune chemotactică.

Trombocitopenia cu sau fără purpură poate preceda cu ani alte manifestări ale bolii lupice. Ea este explicată prin posibilitatea existenţei anticorpilor antitrombocitari.

Prezența anticorpilor față de factorii de coagulare VIII, IX, XII poate induce anomalii ale coagulării (prelungirea timpului de coagulare și a timpului parțial de tromboplastină) exprimate rareori clinic prin sângerări și paradoxal mai frecvent prin tromboze. Anticoagulanții din lupus sunt anticorpi față de fosfolipide și din acest motiv poate să apară și o reacție serologică fals pozitivă pentru lues. Incidența crescută a trombozelor se poate explica prin inhibarea formării de prostaciclină prin nivele scăzute de antitrombina III și prin încetinirea activării proteinei C de trombomodulina endotelială.

VSH este frecvent crescută în fazele acute de boală.

Anomalii imunologice. Aberațiile imune sunt determinate de prezența autoanticorpilor care reacționează atât cu celule (hematii, trombocite, leucocite etc.) cât și cu constituenții lor nucleari și citoplasmatici.

Dintre aceștia prezența anticorpilor antinucleari este de mare importanță pentru diagnosticul lupusului. Prima manifestare datorată acestor anticorpi a fost descrisă de Hargraves în 1948 sub numele de fenomenul celulei LE. Celula LE reprezintă un polimorfonuclear neutrofil cu nucleul împins la periferie de o masă mare omogenă (colorată în roșu cu eozină) ce reprezintă nucleul denaturat al altor leucocite. Se poate produce și „in vitro" și este urmarea acțiunii anticorpilor antinucleari din serul bolnavilor asupra nucleelor din leucocite. Acestea se transformă în corpusculi omogeni care-și pierd structura cromatiniană și sunt apoi fagocitați de leucocite intacte care devin astfel celule LE. Celulele LE se întâlnesc la 60-80% dintre bolnavii cu lupus. O metodă mai fidelă și frecvent utilizată pentru detectarea anticorpilor antinucleari este imunofluorescența indirectă. Prin această tehnică anticorpii antinucleari au fost detectați la peste 95% dintre bolnavi. Serul se pune în contact cu un substrat celular bogat în nuclee (ficat sau rinichi de șobolan). Anticorpii antinucleari prezenți în ser vor reacționa cu nucleele. Ulterior preparatul este incubat cu ser antiglobulină umană marcat cu izotiocianat de fluoresceină care va permite vizualizarea în lumina ultravioletă a fixării anticorpilor specifici pe substrat. Când rezultatul este pozitiv nucleele apar cu fluorescență strălucitoare. Fluorescența apare sub diverse aspecte: omogenă, inelară, pătată, nucleolară (vezi fig. 9.3). Anticorpii antinucleari astfel detectați au o anumită specificitate pentru antigenele din nucleul celular (DNA dublu și monocatenar, RNA, nucleoproteine, histone, nucleoli). Fluorescența omogenă este dată de prezența anticorpilor față de dezoxiribonucleoproteine, iar cea inelară de prezența anticorpilor anti DNA dublu catenar și au o mare importanță pentru diagnosticul bolii lupice. Aspectul pătat reflectă prezența anticorpilor față de anumite antigene nucleare extractabile din nucleu cu soluții saline ca de exemplu: antigenul Sm, ribonucleoproteina (RNA), antigenul SS-A (Ro), SS-B (La). Aspectul nucleolar indică prezența anticorpilor față de RNA nucleolar. Deoarece pentru diagnosticul bolii lupice de mare importanță sunt anticorpii anti DNA dublu catenar iar substratul folosit în tehnica anterioară conține o cantitate semnificativă de DNA denaturat, pentru detectarea acestor anticorpi se folosește drept substrat

chinetoplasul unui hemoflagelet denumit *Crithidia luciliae*, bogat în DNA dublu catenar.

Studii recente făcute cu anticorpi monoclonali anti DNA au permis analiza determinantului antigenic al DNA. Prezența epitopului comun al DNA cu al unor fosfolipide constând în legăturile fosfodiester duce la producerea de anticorpi antifosfolipide care reacționează încrucișat cu DNA. Astfel imunizarea cu cardiolipină poate duce atât la apariția de anticorpi anticardiolipină cât și anti DNA. De asemenea, anticorpii monoclonali îndreptați împotriva unor polizaharide bacteriene (*Klebsiella*) pot reacționa încrucișat cu DNA. Aceste rezultate dovedesc că anticorpii anti DNA nu sunt urmarea unui răspuns convențional la DNA nativ, ci pot să apară fie în urma unei reacții încrucișate cu alți imunogeni (fosfolipide), fie în urma activării policlonale a limfocitelor B. Anticorpii antinucleari menționați se pot asocia mai frecvent cu anumite manifestări clinice. Astfel pacienții cu anticorpi anti DNA nativ sau Sm prezintă frecvent afectare renală, iar cei cu anticorpi anti Ro au mai exprimată fotosensibilitatea.

Anticorpii antihistone (H2A, H2B) sunt frecvent întâlniți în lupusul indus medicamentos. Dintre anticorpii anticitoplasmatici se întâlnesc frecvent cei anti RNP ribozomală, anti RNA monocatenar și tRNA. Alți anticorpi întâlniți frecvent în lupus sunt cei îndreptați împotriva determinanților antigenici de suprafață ai limfocitelor. Existența anticorpilor cu specificitate față de Ts contribuie în mod suplimentar la defrenarea liniei limfocitare B și la producția exagerată de autoanticorpi. Subpopulația Ts este scăzută iar cea Th este crescută. Explorarea imunității celulare arată existența unei anergii la toate testele cutanate.

Nivelul gamaglobulinelor este crescut la majoritatea bolnavilor. Existența crioglobulinelor și nivelul crescut de complexe imune sunt frecvent întâlnite în special în perioadele active de boală. Titrul complementului hemolitic (CH50) și al fracțiilor sale (mai ales C3) sunt scăzute, ceea ce reflectă activarea și fixarea lor de către complexele imune. Unii pacienți prezintă deficiențe congenitale ale unor fracții de complement, în special C2.

La mulți bolnavi cu lupus se întâlnește în ser factor reumatoid.
Proteina C reactivă ce apare frecvent în procesele inflamatoare atingând nivele crescute, prezintă în lupus valori normale chiar în formele active de boală. Nivelul crește doar în condițiile unei infecții supraadăugate bolii lupice.

Alte explorări de laborator au fost menționate odată cu prezentarea manifestărilor clinice ale bolii. Biopsiile renale, tegumentare și ganglionare completează posibilitățile de investigație în acestă boală.

DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul bolii se bazează pe un ansamblu de trăsături clinice, fiind confirmat de explorări serologice și histologice.

Dat fiind aspectul clinic foarte variat al bolii şi posibilităţile de a fi confundată cu foarte multe afecţiuni, s-a încercat o codificare a diagnosticului lupusului pe baza incidenţei diverselor semne clinice şi de laborator. Astfel din cele 11 criterii ARA revizuite în 1982, pentru diagnosticul bolii este necesar ca cel puţin patru dintre ele să existe simultan sau succesiv. Criteriile sunt următoarele:

1. Eritem facial pe suprafeţele malare, respectând şanţul nazo-labial.
2. Lupus discoid, plăci eritematoase cu cruste cheratozice aderente, uneori cicatrici atrofice în leziunile vechi.
3. Fotosensibilitate.
4. Ulceraţii nedureroase orale sau nazofaringiene.
5. Artrita neerozivă, afectînd două sau mai multe articulaţii periferice caracterizate prin durere, tumefacţie, exsudat.
6. Serozita: pleurita/pleurezie şi/sau pericardita.
7. Anomalii renale - proteinurie persistenta peste 0,5 g/zi sau mai mare de +++ (în lipsa măsurătorii exacte):
   — cilindri celulari: hialini, granuloşi, sau micşti.
8. Anomalii neuropsihice: convulsii sau psihoze, ambele neinduse de medicamente şi în absenţa unor condiţii metabolice cunoscute ca uremie, cetoacidoză, tulburări electrolitice.
9. Anomalii hematologice - anemie hemolitică cu reticulocitoză sau:
   — leucopenie (< 4000 elemente/mm^3) la două sau mai multe determinări sau
   — limfopenie (< 1500 limfocite/mm^3) sau
   — trombocitopenie ($< 100\,000$ plachete/mm^3) în absenţa unor medicamente ce o pot induce.
10. Anomalii imunologice - celule LE prezente sau
    — anticorpi anti DNA, în special nativ şi la titruri înalte sau
    — anticorpi anti Sm sau
    — reacţie serologică fals pozitivă pentru lues persistentă cel puţin 6 luni.
11. Anticorpi antinucleari la titruri crescute în absenţa unor medicamente cunoscute a induce lupus medicamentos.

Boala trebuie suspicionată când oricare din simptomele următoare apar la o femeie tânără: febră neexplicată, purpură, splenomegalie, serozită, artrită, erupţie cutanată, nefrită.

Prezenţa unui singur simptom ca serozita şi existenţa anticorpilor anti DNA nativ la o femeie tânără ridică o mare suspiciune pentru lupus.

Prezenţa anticorpilor antinucleari este esenţială pentru diagnosticul bolii lupice iar dintre aceştia cei anti DNA dublu catenar şi anti Sm au o mare specificitate pentru boală, restul putându-se întâlni în proporţii variate şi în alte colagenoze.

LUPUSUL INDUS MEDICAMENTOS

O serie de medicamente sunt implicate fie în apariţia unui sindrom asemănător bolii lupice, fie în exacerbarea suferinţei preexistente, fie numai în apariţia anticorpilor antinucleari.

Medicamentele care induc lupus sunt: hidralazina şi procainamida. Cele care induc apariţia anticorpilor antinucleari sunt reprezentate de izoniazida şi alfametildopa, clorpromazina iar medicamentele care pot exacerba boală sunt penicilinele, sulfonamidele, sărurile de aur, anticoncepţionalele orale. Numărul medicamentelor implicate în producerea lupusului medicamentos a crescut în ultimii ani incluzând fenitoinul, acidul aminosalicilic, grizeofulvina, metisergidul, rezerpina, tetraciclinele etc.

Manifestările clinice ale lupusului indus medicamentos sunt asemănătoare cu cele ale bolii lupice clasice, cu deosebirea că afectările renale şi nervoase sunt extrem de rare.

Tabloul serologic este similar cu cel al bolii lupice, dar anticorpii anti DNA nativ apar foarte rar, cel mai frecvent apărând anticorpi anti histone (H2A, H2B). Procainamida este drogul care induce cel mai frecvent anticorpi anti histone.

Simptomatologia clinica se remite frecvent după întreruperea administrării medicamentului.

Boala apare la indivizi predispuşi genetic. Astfel, lupusul indus de hidralazină apare după un consum crescut de medicament şi numai la indivizii la care acetilarea hepatică a medicamentului este lentă, viteza acetilării hepatice fiind determinată genetic.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Deşi diagnosticul lupusului la pacienţi cu manifestări clasice multisistemice şi test pozitiv pentru anticorpi antinucleari nu este dificil, totuşi la debutul bolii pot apare multiple probleme de diagnostic diferenţial.

Tabloul clinic dominat de poliartrită trebuie diferenţiat de: reumatismul articular acut, poliartrita reumatoidă, infecţiile virale, endocardita bacteriană. Când fenomenul Raynaud este principala suferinţă trebuie avut în vedere diagnosticul sclerodermiei sistemice.

Sindromul Felty cu trombocitopenie, leucopenie, splenomegalie şi artrita reumatoidă poate simula boala lupică.

TRATAMENT

Deoarece etiologia bolii este necunoscută, tratamentul include o serie de măsuri generale asociate unei terapii patogenice adaptate gravității bolii.

Măsurile generale vor viza excluderea unor factori ce pot contribui la declanşarea, întreţinerea şi agravarea bolii. Astfel se vor interzice expunerile la soare şi raze ultraviolete, se va evita administrarea unor medicamente care ar putea induce sau agrava boala (vezi mai sus). Se vor evita transfuziile de sânge, vaccinările.

Sarcina este permisă după o perioadă de liniște de 3 ani. Afectările severe renale, nervoase sau cardiace constituie o contraindicație pentru sarcină.

Medicamentele folosite în tratamentul lupusului includ: antiinflamatoare nesteroidiene, antimalarice, corticosteroizi şi imunosupresoare.

Administrarea unui anumit tip de medicament se face în funcție de gravitatea tabloului clinic şi de eficacitatea răspunsului terapeutic.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (acidul acetilsalicilic, indometacinul, ibuprofenul) sunt indicate în formele uşoare cu febră şi manifestări articulare (artralgii/artrite).

Antimalaricele de sinteză au efect favorabil asupra manifestărilor articulare şi cutanate. Hidroxiclorochinul se administrează în doze de 400 mg/zi. Ameliorarea simptomatologiei clinice permite reducerea dozelor la jumătate. Pacienţii necesită o supraveghere atentă oftalmologică la fiecare 6 luni deoarece medicamentul poate produce modificări retiniene şi corneene ce pot fi ireversibile.

Corticosteroizii sunt utilizaţi cu mare frecvenţă în tratamentul bolii lupice datorită proprietăţilor antiinflamatoare şi imunosupresive. Sunt utilizaţi în cazurile febrile, cu interesări viscerale multiple şi în cazurile în care nu s-a obţinut ameliorarea simptomatologiei cu antiinflamatoare nesteroidiene şi cu antimalarice.

Se folosesc de obicei preparate cu durată de acţiune medie ca prednison, metilprednisolon, triamcinolon. Dozele între 0,5-2 mg/kg/zi variază în funcţie de tipul interesării viscerale şi de intensitatea procesului inflamator.

Dozele mici (25-30 mg/zi) se folosesc în manifestările articulare însoţite de febra, în timp ce în pericardită, miocardită, miozită, anemie hemolitică, trombopenie, dozele sunt mai mari (60 mg/zi). În afectarea sistemului nervos central şi în suferinţa rinichiului se folosesc doze mari de steroid (1-2 mg/kg/zi). Pentru obţinerea unui efect antiinflamator şi imunosupresor mai intens, în primele zile de tratament cortizonic dozele se administrează fracţionat, în mai multe prize. După ameliorarea simptomelor, dozele se reduc treptat, trecându-se la administrarea medicamentului într-o singură priză, dimineaţa. Reducerea dozelor se face cu 10 mg/săptămână până la doza de 30 mg, ulterior dozele se scad cu câte 5 mg la 1-2 săptămâni, până la 20 mg. La dozele zilnice sub 20 mg, scăderea se face

cu 1,5 - 2,5 mg la 1-2 săptămâni. Când este posibil se poate trece şi la terapia alternantă. Folosirea dozelor mici în administrare unică matinală şi terapia alternată au avantajul de a permite restabilirea funcţionalităţii axului hipotalamo-hipofizar. Durata tratamentului este lungă. Este posibilă şi oprirea corticoterapiei după 6 luni - 1 an de la dispariţia semnelor de evolutivitate. Puseul evolutiv impune însă creşterea dozelor de corticoizi la situaţia iniţială. În unele forme severe de afectare renală se poate face pulsterapie, adica 1 g metilprednisolon *iv*, zilnic, 3 zile consecutiv.

Criteriile utilizate în conducerea tratamentului sunt atât clinice (scăderea temperaturii, resorbţia exsudatelor seroase), cât şi de laborator (corectarea anemiei, creşterea titrului complementului seric, scăderea anticorpilor antinucleari). Corticoterapia pe termen lung trebuie să aibă în vedere şi efectele nedorite ale acesteia: infecţii supraadaugate, osteonecroza aseptică, psihoze, diabet zaharat, cataractă etc.

Imunosupresoarele cele mai utilizate în boala lupică sunt ciclofosfamida şi azatioprina. Recurgerea la această terapie se face în situaţiile de rezistenţă la cortizonice şi în special în afectările renale severe, sau la pacienţii corticodependenţi. Ciclofosfamida este cea mai eficientă, dar în acelaşi timp şi cea mai toxică. În formele grave se face pulsterapie, administrându-se *iv* doza de 10-15 mg/kg/zi sau 1 g/m^2 repetată la interval de o lună. Doza totală nu trebuie să depăşească 5-7 g. Medicamentul se poate administra şi pe cale orala în doza de 1,5-2,5 mg/kg/zi. Efectele adverse sunt dominate de toxicitatea medulară crescută, de acţiune iritantă pe vezica urinară, cu producerea unei cistite hemoragice, intoleranţă digestivă, alopecie, uneori fibroză pulmonară. Administrarea intermitentă sub formă de pulsterapie are avantajul unui debut rapid al acţiunii şi al unor efecte toxice reduse pe vezica urinară. Riscul depresiei medulare este însă mai mare comparativ cu administrarea orală. Hidratarea adecvată reduce riscul cistitei hemoragice.

Azatioprina (imuran) poate fi folosită ca terapie *„de novo"* sau poate succede unui tratament cu ciclofosfamidă. Posologia utilizată în mod curent este de 1-2,5 mg/kg/zi. Terapia cu azatioprină în doze moderate are mai puţine efecte secundare. Durata globală a terapiei imunosupresoare este de ordinul lunilor sau anilor, depinzând de efectele favorabile, de cele secundare nocive şi de medicamentul ales.

Ca tratament de excepţie se poate folosi **plasmafereza** în condiţiile unei boli grave, refractară la tratamentele convenţionale şi cu titruri serice ridicate de complexe imune, crioglobuline, anticorpi antinucleari.

EVOLUŢIE, PROGNOSTIC

După 5 ani de la stabilirea diagnosticului, aproximativ 70% dintre bolnavi supravieţuiesc, iar dintre aceştia circa 50% depăşesc 10 ani de viaţă. Leziunile renale, neurologice şi cardiace dictează în general prognosticul bolii.

BIBLIOGRAFIE

1. Alarcon-Segovia D.-Systemic lupus erythematosus: pathologic and pathogenesis-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (Ed)-Arthritis Foundation 1988 p.96
2. Asherson R.A.,Hughes G.R.H.-Systemic lupus erythematosus; clinical features- in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)-Arthritis Foundation 1988 p.100
3. Disla M.-Hydroxichloroquine in systemic lupus erythematosus- N.Engl.J.Med.1991/325/1046
4. Galve E., Candell Riera J., Pigrau C.- Prevalence, morphological types and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus- N.Engl.J.Med. 1988/319/817
5. Gililand B.-Systemic lupus erythematosus- in „Harrison's principles of internal medicine" 12th Ed-Wilson, Braunwald, Isselbacher, Fauci (Eds)-McGraw Hill 1991 p.1443
6. Horwitz D.A.-Cellular immunity and immunoregulation in systemic lupus erythematosus-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.1055
7. Kimberly R.-Lupus erythematosus: systemic and local forms- in Textbook of internal medicine 1st Ed-Kelley (Ed)-Lippincott 1989 p.996
8. Klippel G.H.-Systemic lupus erythematosus; treatment-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (Ed)-Arthritis Foundation 1988 p. 107
9. Meyer O., Margulis J., Khan M.N.-Lupus erithemateux dissemine-in „Maladies systemiques" 2eme Ed-Kanh,Peltier (Eds)-Flammarion 1985 p.202
10. Parke A.,Rothfield N.F.-Systemic lupus erythematosus-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz(Ed)- Lippincott 1990 p.448
11. Popescu E.-Lupusul eritematos sistemic- in „Mecanisme imune in medicina interna"- Ed Stiintifica si enciclopedica 1986 p.256
12. Rothfield N.F.-Systemic lupus erythematosus; clinical aspects and treatment-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.1022
13. Schur P.H.-Systemic lupus erithematosus-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen, Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.247
14. Steinberg A.D.-Systemic lupus erythematosus- in „Cecil textbook of medicine" 19th Ed-Wyngaarden, Smith, Bennett (Eds)- Saunders 1992 p.1522
15. Tan E.M.-Systemic lupus erythematosus; immunologic aspects-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.1049

10 BOLI CARACTERIZATE PRIN FIBROZĂ

Procesul fibrotic poate să apară spontan sau se poate dezvolta ca urmare a unei inflamaţii, traumatism sau datorită altor cauze mai ales iatrogene (administrări de medicamente ca metisergide, ergotamina, hidralazina, betablocante). Procesele de fibrozare nu au în general o evoluţie acută deoarece fibroblastul este o celulă cu turaţie metabolică redusă. Stimulii care acţionează asupra acestei celule şi o determină la o schimbare cantitativă şi calitativă a secreţiei elementelor acelulare ale ţesutului conjunctiv sunt încă ignoraţi. Uneori în procesul inflamator sunt incriminate macrofagele, celule care se ştie că au relaţii funcţionale cu fibroblastul prin intermediul unor monochine. Factorii care rup echilibrul normal între sinteza şi degradarea ţesutului conjunctiv interstiţial sunt încă necunoscuţi.

Procesul de fibrozare poate avea diverse localizări. El se poate dezvolta izolat în diverse organe ca în pulmon (sindromul Hamman-Rich), ficat (colangita scleroasă), tiroidă (tiroidita Riedel), în aponevroze şi fascii (fasciite, retracţia aponevrozei palmare Dupuytren), în seroase (peritonita scleroasă), în spaţiile retroperitoneal şi mediastinal, în piele sau se poate dezvolta în mai multe locuri simultan sau succesiv (sclerodermie).

Ce determină această localizare într-unul sau în mai multe locuri, rămâne o întrebare care nu are încă un răspuns ca şi întrebarea asupra elementului declanşator.

În cele ce urmează vor fi detaliate câteva dintre cele mai importante suferinţe determinate de un intens proces de fibroză. Între acestea se înscrie sclerodermia, suferinţe înrudite cu aceasta boală, şi fibroze localizate.

SCLERODERMIA

Etimologic, noţiunea de sclerodermie înseamna „piele dură" (sclero = dur, derma = piele). În realitate, sclerodermia este o boală cronică a ţesutului conjunctiv caracterizată printr-o obliterare a arterelor mici şi capilarelor, cu fibroză şi leziuni degenerative care interesează pielea şi posibil unele viscere. De aceea ea se mai numeşte şi scleroza sistemică.

Incidenţa anuală medie este apreciată între 4 şi 12 la un milion de oameni. Femeile fac boala de 3 ori mai frecvent ca bărbaţii. Foarte rar se descrie o agregare familială. Debutul cel mai frecvent al boli este între 25 şi 50 de ani, copiii făcând boala mult mai rar.

ETIOLOGIE

Cauza bolii este necunoscută. În etiologia bolii sunt implicaţi multipli factori:

— factori nervoşi, deseori boala apărând după stări emoţionale negative intense;

— factori imunologici, leziuni anatomo-patologice similare întâlnindu-se in unele sindroame autoimune ca reacţia grefă contra gazda ce poate să apară după transplant medular:

— factori toxici ca expunerea la clorură de vinil, uleiuri toxice, silicoza etc.;

— factori genetici, la unii bolnavi şi la părinţii lor se pot întâlni malformaţii cromozomiale; cercetarea HLA nu a evidenţiat asocieri semnificative, tipul HLA B8 fiind totuşi detectat cu o incidenţă mai mare decât la populaţia normală.

PATOGENIE

În mecanismul de producere a bolii se identifică în principal două categorii de evenimente care se desfăşoară simultan sau succesiv sub impulsul unuia sau a mai multor factori etiologici care în prezent sunt necunoscuţi. Acestea sunt alterările vasculare şi procesul de fibroză.

Leziuni vasculare. Celula endotelială vasculară a fost supusă unei atenţii deosebite având în vedere o serie de funcţii homeostatice importante. Între acestea trebuie notată menţinerea unei suprafeţe inerte, improprii activării unor evenimente biochimice şi celulare implicate în coagulare, fibrinoliză, aderenţă leucocitară, migrare celulară transvasculară.

Alterarea suprafeţei endoteliale poate duce la declanşarea unor cascade de evenimente biochimice sau celulare ce pot juca un rol cumulativ în ocluzia proliferativă vasculară. Leziunea endotelială poate fi apreciată prin măsurarea în ser a antigenului factorului VIII - von Willebrand (produs aproape exclusiv de celula endotelială) - ce atinge concentraţii serice ridicate la bolnavii cu sclerodermie. Identificarea şi măsurarea altor produse ale celulelor endoteliale (activatorul tisular al plasminogenului, proteina C, enzima de conversie a angiotensinei) permit de asemenea aprecierea suferinţei endoteliale.

Factorii responsabili de leziunile vasculare sunt încă necunoscuţi. La unii bolnavi s-a identificat un factor seric cu proprietăţi citotoxice (cu o activitate asemănătoare tripsinei) faţă de celulele endoteliale, ceea ce a permis speculaţii asupra unui mecanism patogenic iniţiator de tip proteazic.

Lezarea endoteliului este urmată de activarea plachetară cu eliberare de factori procoagulanți și stimulatori ai creșterii și multiplicării celulare, ceea ce explică parțial proliferarea celulelor endoteliale. Activarea plachetară este confirmată de detectarea în ser la valori crescute a factorului 4 trombocitar și a *beta* tromboglobulinei.

Leziunea vasculară este deci o proliferare endotelială neinflamatoare. Ea se întâlnește în special la artere de diametru între 150-500 μm. Lamina elastică internă și media sunt foarte puțin interesate. În evoluție, poate să apară apoi un infiltrat celular mononuclear perivascular. Foarte tardiv pot să apară necroza fibrinoidă, scleroza intimală, fenomene trombotice.

Fibroza. În sclerodermie fibroblaștii secretă cantități crescute de colagen normal și de alte componente ale țesutului conjunctiv (fibronectina, glicozaminoglicani). Depunerea acestor produși în dermul profund dă tegumentului un aspect cartonos. Substratul acestui fenomen este o transcripție crescută a mRNA fibroblastic caracteristic tipurilor I și III de colagen. Colagenaza dermică este înscrisă cu o activitate normală, ceea ce exclude acumulare de colagen prin defect de degradare fiziologica. Factorii care induc o activitate secretorie excesivă a fibroblaștilor sunt încă necunoscuți. Au fost incriminate cantități mai mari de limfokine emanate de limfocite sensibilizate la colagen, insuficiența de elaborare de *gama* interferon de către macrofage (produs cu proprietăți inhibitorii), diverse toxine stimulante etc.

Este posibil ca ambele categorii de evenimente, alterarea endoteliului vascular cât și activitatea secretorie exagerată a fibroblastului să fie induse de aceiași factori. Anomaliile imune notate în sclerodermie, fără a fi strict specifice, aduc în discuție o astfel de posibilitate etiopatogenică. Ele sunt constituite în special din prezența de anticorpi antinucleari, de asocierea și intricarea sclerodermiei cu alte boli autoimune, de tulburări variate ale imunității celulare, asemănătoare cu aspectul sclerodermic al leziunilor tardive ale reacției grefă contra gazdă după transplant medular. Felul în care aberațiile imune ar putea induce alterări ale vasului cât și modificări în comportamentul fibroblastului sunt însă total obscure. Se sugerează că limfocitele T sensibilizate la antigene endoteliale alterate sau alte antigene ale structurilor pielii elaborează limfokine care atrag și activează celulele monocitarmacrofagice. Monokinele elaborate de monocit-macrofage lezează endoteliul și difuzează în interstițiu unde stimulează fibroblaștii în producerea de colagen

CARACTERE ANATOMOCLINICE

Elementele clinice ale unei suferințe evoluate cuprind semnele și simptomele unei suferințe de organ (tract gastro-intestinal, rinichi, pulmon, cord)

alături de modificări tegumentare caracteristice. Simptomatologia precoce este necaracteristică şi uneori insesizabilă.

Pielea. La debut leziunile sunt de ordin inflamator cu exsudat şi apoi cu infiltrat mononuclear perivascular în derm şi hipoderm. Ulterior se înscriu modificările cantitative ale colagenului. Ţesutul elastic se reduce în zonele de scleroză. Foliculii pilosebacei se reduc numeric şi în final dispar. Aceasta face ca iniţial tegumentul să fie uşor edematiat, iar apoi să devină indurat, infiltrat, cu aspect ceros, rigid şi întins, cu pierdere de elasticitate, ştergerea pliurilor şi aderarea la planurile profunde. Perii se rarefiază iar glandele sudoripare dispar. Cel mai frecvent, întâi sunt interesate tegumentele degetelor mâinii, care se subţiază, îşi pierd mobilitatea, devenind aderente la faţa dorsală a falangelor. Mobilitatea în articulaţiile interfalangiene se reduce din acest motiv, iar degetele sunt fixate în semiflexie. Uneori, în momente avansate ale suferinţei, pe pulpa degetelor se observă zone de necroză, ulceraţii sau cicatrici stelate, semne de interesare vasculară. În evoluţie, datorită resorbţiei osoase este posibilă scurtarea falangei distale. A doua localizare electivă este faţa, care capătă un aspect imobil, cu ştergerea pliurilor tegumentare de pe frunte, cu nasul subţiat, fin, cu buze strânse ce împiedică deschiderea largă a gurii, care are prezente pliuri radiale, creând o imagine comparată cu o icoană bizantină. În formele clinice generalizate procesul atinge trunchiul şi abdomenul. Tegumentele membrelor inferioare sunt mai rar afectate.

În afara modificărilor tegumentare menţionate, sclerodermia recunoaşte o serie de elemente clinice asociate, ca sindromul Raynaud, anomalii ale pigmentării, telangiectazii, calcificări subcutane.

Sindromul Raynaud apare la 95% dintre cazurile de sclerodermie sistemică putând-o precede cu luni, mai rar ani. Este un sindrom vasomotor paroxistic, declanşat de frig (cel mai des), de anxietate sau de stres psihic (mai rar). Întreruperea bruscă a circulaţiei arteriale la unul sau la mai multe degete face ca tegumentul să devină rece, palid, cu aspect cadaveric. Limita proximală a zonei ischemiate este foarte netă. Această fază sincopală durează câteva minute, după care în zona afectată se reia circulaţia, iar culoarea tegumentului devine uşor albăstrui cianotică. Regiunea este dureroasă. Faza asfixică, cum este denumită această a doua perioadă, este urmată de o reacţie hiperemică, cu coloraţie roşie, căldură locală, dispariţia durerilor. Tabloul clinic poate fi uneori incomplet, dar pentru definirea sindromului Raynaud este absolut necesară existenţa fazei sincopale. În absenţa acesteia fenomenul se numeşte numai acrocianoză. Fenomenul Raynaud apare mai ales la membrele superioare şi mai rar la cele inferioare. Obiectivizarea arteritei digitale şi a modificărilor capilarelor ce stau la baza fenomenului Raynaud se poate face prin capilaroscopie (număr diminuat de anse capilare, iar cele restante distorsionate şi lărgite), arteriografie (obstrucţii,

neregularităţi de perete arterial la arterele radială, ulnară, arcada palmară), biopsie a pulpei degetului (hiperplazie subintimală a anastomozelor arterio-venoase).

Anomalii de pigmentare apar la o treime dintre bolnavi. Ele constau în zone de hiperpigmentare (mai ales în teritoriile cu scleroză) şi depigmentări regionale.

Telangiectazii pot să apară atât pe mucoase cât şi pe tegumente, cu localizări preferenţiale pe faţă şi pe palme.

Calcificări subcutanate apar mai ales la degetele mâinii, în special la extremitatea lor distală. Rareori se pot evidenţia clinic prin palparea unor mase îndurate sau noduli. Uneori pot fistuliza la suprafaţă, lăsând să se scurgă o substanţă păstoasă, albă. Calcificările sunt evidenţiabile radiologic.

Afectarea tubului digestiv. Atrofia musculaturii netede şi înlocuirea ei cu ţesut conjunctiv se înscrie ca un caracter specific întâlnit pe tot tubul digestiv.

Interesarea esofagiană este prezentă la 60% dintre bolnavi. De obicei succede afectării cutanate. Treimea superioară a esofagului, cu musculatura striată, este neafectată. În cele două treimi inferioare se produce o atrofiere a musculaturii netede şi o creştere a cantităţii fibrelor de colagen din submucoasă. Urmarea acestor modificări este o disfuncţie a esofagului şi a sfincterelor sale cu expresie clinică nespecifică: disfagie mai ales pentru solide, dureri retrosternale, greaţă, pirozis, vărsături agravate de decubit. Refluxul gastroesofagian, datorită disfuncţiei sfincteriene inferioare, favorizează apariţia de ulceraţii esofagiene cu cicatrici retractile. Afectarea esofagului este vizibilă radiologic, unde apare ca un tub larg cu diminuarea undelor peristaltice, uneori rigiditate totală (aspect de „tub de sticlă"). Fazele iniţiale nesesizabile radiologic pot fi detectate prin metode mai sensibile, ca manometria esofagiană (scăderi de presiune la nivelul sfincterelor) şi cineradiografia (scăderea peristalticii, dilatarea şi rigidizarea părţii inferioare a esofagului).

Şi celelalte segmente ale tubului digestiv pot fi afectate, dar cu incidenţă mult mai redusă.

Stomacul se poate dilata, şi poate prezenta o diminuare a peristalticii, fenomene ce pot determina senzaţia de plenitudine şi greaţă.

Duodenul doi şi trei înscriu aceleaşi modificări: dilatare şi peristaltică scăzută. Uneori se produc ulcere.

Atingerea intestinului subţire este mai frecvent întâlnită (20%). Ca şi la celelalte segmente ale tubului digestiv ea este urmarea atrofiei musculare cu păstrărea intactă a vilozităţilor. Glandele Brunner sunt încapsulate în manşoane de fibre de colagen. Scăderea peristalticii şi dilatările de anse permit staza enterală şi proliferări bacteriene, elemente ce explică durerile abdominale, meteorismul, încetinirea tranzitului sau episoade diareice rare şi dezvoltarea unui sindrom de malabsorbţie. Prezenţa acestuia trebuie bănuită atunci când se remarcă o pierdere ponderală rapidă odată cu accentuarea suferinţei digestive. Confirmarea se face

prin teste specifice. Determinarea lui de către multiplicarea bacteriană intestinală este argumentată de ameliorarea evidentă produsă de tratamentul antibiotic oral. Rareori se poate produce pneumatoză intestinală, cu prezență de gaz intramural, care prin disocierea structurilor pereților intestinului poate produce perforații în cavitatea peritoneală.

În zonele de atrofie a musculaturii colonice se pot dezvolta diverticuli de pulsiune, cu bază de implantare largă. Ei se întâlnesc mai frecvent la colonul transvers și descendent.

Interesarea hepatică este rară. Când se produce, cel mai des se dezvoltă elemente de ciroză biliară primitivă.

Afectarea pulmonară se întâlnește la peste jumătate dintre bolnavi. Cele mai frecvente leziuni sunt cele fibroase, infiltrative ale pereților și ale structurilor peribronșice, ducând la o suferință pulmonară interstițială, difuză. Fibroza interstițială poate crea numeroase chiste acoperite cu un epiteliu cilindro-cubic ce poate suferi uneori transformări maligne, cancerele bronhopulmonare fiind mai frecvente la bolnavii cu sclerodermie.

În arteriole și artere de calibru mic pot să apară proliferări endoteliale ce duc la îngustări vasculare și la hipertensiune în artera pulmonară.

Simptomatologia subiectivă nu are nimic specific. Ea este dominată de dispnee ce are un caracter progresiv odata cu evoluția bolii.

Ambele tipuri de leziuni, fibrotice interstițiale și endotelial proliferative vasculare, duc la alterarea probelor functionale respiratorii ce exprimă un sindrom restrictiv (la care poate contribui și scleroza tegumentelor toracice), tulburări de difuziune ale gazelor (scăderea DL CO) și desăturare la efort.

Examenul radiologic devine sugestiv foarte tardiv și arată semne de suferință interstițială cu benzi reticulare de la hil spre baze și uneori chiste aeriene.

Atingerea pleurală de tip inflamator este cu mult mai rară ca în lupusul eritematos sistemic și poliartrita reumatoidă.

Afectarea renală se întâlnește cu o incidență de 25-35% Ea are o semnificație de mare gravitate. Leziunile sunt în principal de ordin vascular și interesează preferențial arterele interlobulare și mai rar arteriolele aferente. Se remarcă proliferări ale celulelor endoteliale. Arteriolele aferente au în plus o hiperreactivitate vasoconstrictoare, ceea ce contribuie, alături de modificările celulelor endoteliale, la reducerea fluxului sanguin renal mai ales în zona corticală. Această modificare hemodinamică determină prin intermediul sistemului renină-angiotensină, hipertensiune arterială sistemică ce poate îmbrăca uneori forme maligne. Alteori atingerea renală se evidențiază prin proteinurie și/sau prin dezvoltarea insuficienței renale cronice ce poate suferi valuri de acutizare odată cu progresia sclerodermiei. Atât hipertensiunea arteriala cât și insuficienta renală cronică, consecințe ale atingerii renale, sunt elemente care limitează viața bolnavului.

Afectarea cardiacă, deşi prezentă în studiile anatomopatologice la 50-70% dintre bolnavi, se manifestă clinic numai la 7-15% dintre aceştia. Manifestările primitive sunt în relaţie directă cu fibroza miocardului şi a pericardului. În cazul unei fibroze miocardice extinse se pot întâlni tulburări de ritm şi de conducere şi/sau semne de insuficienţă cardiacă. Afectarea vaselor coronare poate determina semne de insuficienţă coronariană. Pericardite acute sau cronice sunt neobişnuite, dar uneori se detectează ecografic lichid pericardic. Endocardul este de obicei indemn.

Manifestările secundare cardiace sunt urmarea hipertensiunii arteriale sistemice (la rândul ei urmare a suferinţei renale) şi/sau a hipertensiunii pulmonare (urmare a cointeresării pulmonare).

Afectarea articulaţiilor şi muşchilor. Artralgiile sunt prezente la peste jumătate dintre bolnavi, localizarea lor preferenţială fiind la articulaţiile mici ale mâinilor. Artrita, fenomen de incidenţă mult mai rară, este limitată numai la sinovială, osul nefiind interesat. Deseori sinovita se încheie prin fibroză, ceea ce contribuie alături de scleroza tegumentară la reducerea mobilităţii articulare, mai ales la mâini. Rareori apar inflamaţii pe tecile sinoviale, cu crepitaţii la mobilizarea muşchilor respectivi. Sunt citate cazuri de sindrom de tunel carpian.

Participarea musculară este rareori prezentă şi constă mai ales din dureri de intensitate medie, care se însoţesc de creşteri minore ale enzimelor (fosfocreatinchinaza, aldolaza). Alteori miopatia inflamatorie este evidentă şi prezintă infiltrate celulare asemănătoare celor întâlnite în polimiozită.

Modificările osoase nu sunt în relaţie cu afectarea musculoarticulară. Se remarcă uneori leziuni litice la ultima falangă unde se pot observa de asemenea resorbţii cu scurtarea osului. Mai rar se produc leziuni litice la extremităţile distale ale radiusului şi ulnei.

Alte afectări. Excepţional de rar se întâlneşte polinevrita senzitivomotorie pe traiectul nervului median sau al nervului trigemen.

FORME CLINICE

Sclerodermia sistemică denumită uneori şi difuză sau progresivă, interesează o mare suprafaţă de tegument şi de obicei se însoţeşte de fibroză pulmonară, afectare renală şi/sau cardiacă, în plus faţă de cointeresarea esofagiană. Progresia bolii poate îmbrăca forme acute (10%) sau poate avea evoluţii cronice.

Sindromul CREST (Calcinoza subcutană, fenomen Raynaud, disfuncţie Esofagiana, Sclerodactilie şi Telangiectazii). Interesarea tegumentară este limitată uneori numai la degete şi la faţă. Afectările viscerale sunt lent progresive, cel mai des fiind interesat pulmonul.

Forme localizate de boală. Morphea şi sclerodermia lineară au caractere histologice identice cu cele întâlnite în forma sistemică, dar leziunile sunt distribuite în plăci (morphea) sau în benzi longitudinale (forma lineară). În ambele forme se întâlnesc rar infiltrate inflamatoare sau leziuni fibrotice. Uneori ele au o rezolvare spontană. Interesează mâinile extrem de rar şi rareori au participări viscerale. Morphea apare predominant la femei şi se localizează mai ales pe trunchi şi abdomen. O forma particulară de sclerodermie lineară are o dispoziţie pe frunte şi pe pielea capului („en coup de sabre").

Scleroza sistemică sinesclerodermă semnifică existenţa numai a afectărilor viscerale, fără participare cutanată. În acest caz se discută posibilitatea ca o serie de suferinţe să fie privite ca forme pur viscerale ale sclerodermiei. De exemplu, fibroza pulmonara idiopatică (sindromul Hamman-Rich) poate fi interpretată ca o sclerodermie pulmonară, date fiind asemănările histologice ale celor două suferinţe. La fel se poate discuta despre colangita scleroasă primitivă, ca o formă exclusiv viscerală a sclerodermiei. Alteori se întâlnesc forme clinice cu afectări poliviscerale dar fără modificări tegumentare. Aşa de exemplu pot să apară numai lezări ale tubului digestiv (esofag, duoden, colon) sau fenomen Raynaud asociat cu hipomotilitate esofagiană şi insuficienţa renală sau pulmonară, forme cronice.

DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv clinic este dominat de prezenta fenomenului Raynaud ce are o frecvenţă foarte mare la bolnavii cu sclerodermie. În etapele iniţiale, când modificările tegumentare nu sunt evidente, diagnosticul se poate sprijini pe capilaroscopie, pe serologia imună şi pe testele care arată lezarea endotelială capilară sau activarea plachetară. Biopsia tegumentară din zonele de mare susceptibilitate clinică poate fi de foarte mare ajutor.

Diagnosticul paraclinic se bazează pe explorări biochimice, în special serologice. El are în vedere în plus aprecierea cointeresării viscerale prin metode obiective măsurabile şi comparabile în timp.

Bolnavii suferinzi de sclerodermie au frecvent anemie la producerea căreia pot concura mai mulţi factori: starea inflamatoare cronică, sângerări gastrointestinale, defect de absorbţie a vitaminei B 12 şi a acidului folic (în sindromul de malabsorbţie), microangiopatie, insuficienţă renală cronică.

La peste jumatate dintre bolnavi se înscrie hipergamaglobulinemie cu nivele crescute de IgG şi deseori crioglobulinemie. Între aceste imunoglobuline se întâlnesc mai multe specificităţi de anticorpi. Factorul reumatoid este prezent la peste un sfert dintre bolnavi, iar frecvenţa anticorpilor antinucleari este între cifre foarte largi (35-95%), mai ales datorită unor substraturi diferite de lucru. Utilizarea ca substrat a unei culturi de celule de carcinom laringian uman (HEp-2) dă cifrele

cele mai mari. Între anticorpii antinucleari, cel mai des se întâlnesc anticorpii antiribonucleoproteină care determină tipul nucleolar al imaginii obținute prin imunofluorescență.

Cu mare specificitate, dar întâlniți într-o frecvență redusă, sunt anticorpii denumiți anti Scl-70. Inițial au fost considerați a fi îndreptați împotriva unor proteine nucleare nehistonice extractibile. Recent li s-a atribuit o specificitate anti topoizomeraza I, enzimă de origine posibil virală.

Anticorpii care reacționează cu regiunea centromerică a cromozomilor în metafază sunt întâlniți cu frecvență crescută în sindromul CREST, ei apărând rareori în alte boli ale țesutului conjunctiv.

În serul bolnavilor cu sclerodermie se mai întâlnesc și anticorpi anticolagen I și III și antilaminină, componente ale peretelui vascular.

Testările pentru evidențierea perturbărilor celulare endoteliale (măsurarea factorului VIII - von Willebrand - și a activatorului tisular al plasminogenului) ca și cele care atestă activarea plachetară (evaluarea factorului 4 trombocitar și a *beta* tromboglobulinei) sunt pozitive, mai ales în perioadele de evoluție a bolii.

Examenul histologic din leziune arată proliferări endoteliale intimale, cu migrare centripetă a celulelor musculare și cu depunere circulară de elemente de țesut conjunctiv (colagen de tip I) ca și subțierea mediei.

Pentru aprecierea gradului de atingere viscerală se apelează la explorări specifice ca examen radiologic, probe funcționale respiratorii, examen de urină etc.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

O serie dintre elementele clinice caracteristice sclerodermiei se pot întâlni și în alte situații și afecțiuni la excluderea cărora diagnosticul se bazează pe anamneză, biopsie cutanată, explorări complementare pe aparate.

Modificări vasculare (sindrom Raynaud) asemănătoare celor din sclerodermie se mai pot întâlni în:

— vasospasmul periferic prezent în fenomenul Raynaud idiopatic, traume fizice (ciocan pneumatic), expuneri chimice (clorură de vinil, silicați, săruri de aur, metale grele, solvenți organici);

— administrări de medicamente (bleomicina, cisplatinium, ergotamina, *beta* blocante, carbidopa);

— distonii simpatice reflexe (sindrom umăr-mână);

— cauze intravasculare (prezența de aglutinine la rece, de crioglobuline).

Modificări tegumentare confundabile cu sclerodermia se mai întâlnesc în așa-zisele pseudosclerodermii.

Fasciita difuză cu eozinofile (sindromul Shulman) apare în mod tipic brutal, deseori la un interval de timp după un efort fizic violent. Ea interesează

țesutul subcutanat și fasciile, având localizare preferențială la membre. Fenomenul Raynaud este absent ca și atingerile viscerale. Între semnele biologice sunt remarcate numai hipergamaglobulinemie, eozinofilie și o creștere a vitezei de sedimentare a hematiilor. Imaginea histologică relevă la nivelul fasciei o densificare a colagenului, infiltrat limfoplasmocitar și cu eozinofile, absența modificărilor în derm și absența miozitei. După corticoterapie are loc o ameliorare rapidă.

Scleredemul Buschke (scleredema adultorum) debutează de regulă la câteva săptămâni după o infecție streptococică. Debutul suferinței se face printr-un infiltrat celular subcutan, inițial la tegumentele gâtului și cefei și apoi la trunchi, abdomen și membre, dar respectând mâna și piciorul. Atingerile viscerale sunt mult mai rare, cea esofagiană fiind cea mai rară. Are de obicei o evoluție spre vindecare în câteva luni. Rareori recidivează. Elementul histologic caracteristic este reprezentat de apariția de mucopolizaharide (probabil condroitina) în fibrele de colagen din derm (care devin tumefiate și separate unele de altele) și în mușchiul scheletic.

Scleromixedema (lichenul mixedematos sau mucinoza papuloasă) este o dermatoză rară caracterizată prin leziuni papuloase și o stare sclerodermiformă cu distribuție predominant faciala și pe mâini. Se caracterizează histologic prin depozite de mucopolizaharide în derm, ceea ce dă pielii un aspect infiltrat.

Aspecte tegumentare similare sclerodermiei se întâlnesc și în **alte suferințe** ca amiloidoza, porfiria cutanată tardivă, sindromul carcinoid, acromegalie, boli al căror tablou clinic este în general sugestiv pentru afecțiunea respectivă.

Afectările viscerale când însoțesc modificările tegumentare ale sclerodermiei nu pretează la confuzii. Dar sclerodermia sine scleroderma se diferențiază foarte greu de unele entități clinice ca hipomotilitatea esofagiană întâlnită la diabet și la vârstnici, fibroza pulmonară idiopatică, cardiomiopatia infiltrativă etc. Examenele histologice pot tranșa diagnosticul. Un caz particular de diagnostic diferențial este cel cu boala mixtă a țesutului conjunctiv, entitate care sumează caracterele tipice ale sclerodermiei (interesarea tegumentelor mâinii, leziuni telangiectatice, fenomen Raynaud, disfuncție esofagiană, anomalii pulmonare) cu elemente miozitice (astenie musculară, enzime musculare ridicate, mialgii, leziuni eritematoase) și cu semne clinice de lupus eritmatos sistemic (erupție specifică tegumentară, depozite de imunoglobuline la joncțiunea dermoepidermică, titruri mari de anticorpi antiribonucleoproteină nucleară). Faptul că cele trei entități nu sunt asociate întâmplător, ci reprezintă o entitate individuală, este argumentat de existența numai în această afecțiune a unui titru ridicat de anticorpi față de antigene extractibile.

TRATAMENT

Înainte de începerea tratamentului este utilă o evaluare a interesării organelor, având în vedere indicațiile, limitele și precauțiile care trebuie luate.

De la început trebuie spus că sclerodermia nu beneficiază de un tratament specific. Sunt folosite medicamente din mai multe clase, unora înregistrându-li-se efecte benefice.

Corticoterapia pe cale generală, cu o posologie variată (0,25-1 mg/kg/zi) în funcţie de severitatea bolii este utilizată mai ales în condiţiile coafectării pulmonare şi în cazul fazelor incipiente edematos-inflamatoare. Atingerea renală şi hipertensiunea arterială reprezintă contraindicaţii. Durata tratamentului este de ordinul lunilor, cu o descreştere treptată a dozelor.

D-penicilamina este apreciată a creşte colagenul solubil. Cum timpul de înjumătăţire al colagenului este de 100 de zile, este foarte greu de apreciat beneficiul tratamentului, care trebuie prescris pe o durată de aproximativ 18 luni la o posologie medie de 750 mg/zi (300-2000 mg/zi). Efectele secundare ale D-penicilaminei la o utilizare prelungită (apalzie medulară, proteinurie, insuficienţă renală, miastenie) au scăzut mult interesul pentru medicament.

Colchicina interferează *in vitro* încorporarea prolinei în colagen, blocându-i formarea. Se foloseşte în cură prelungită (6-12 luni) la o posologie de 1 mg/zi, 5 zile/săptămână.

Între alte medicamente utilizate sunt citate: *imunosupresoarele* (azatioprina, clorambucilul, ciclofosfsmida), *salazopirina* (mai multe luni în jur de 1 g/zi), vitamina E (8-10 săptămâni 300 mg/zi oral sau *im*), *uleiuri vegetale* (piascledine 300 mg/zi timp de 6-9 luni), *EDTA* (cure intermitente în cazul depunerilor calcare), *DMSO* (dimetilsulfoxid, solvent industrial care în aplicaţii locale la o concentraţie de 90% provoacă edem dermic, cu ruptură a fibrelor de colagen şi modificări inflamatoare perivasculare, util în cicatrizarea ulceraţiilor pulpelor degetelor), *antiagregante plachetare* (aspirină, dextrani, dipiridamol).

Afectările viscerale necesită un tratament specific.

Sindromul Raynaud se tratează prin controlul şi profilaxia vasospasmului. Bolnavii trebuie să înţeleagă necesitatea evitării frigului, purtarea de mănuşi călduroăse, oprirea fumatului. S-au folosit cu rezultate variate rezerpina (oral sau intraarterial), guanetidina, prazosinul. În prezent, dacă nu s-a constituit obstrucţia vasculară, cu rezultate bune, unanim acceptate, se recomandă nifedipina în cură prelungită (20-40 mg/zi) şi/sau alţi blocanţi de calciu. Cu rezultate promiţătoare se folosesc unguentele cu nitroglicerină.

Afectarea esofagiană antrenează disfagie şi reflux gastroesofagian. Simptomele beneficiază de modificari posturale, de terapia antiacidă, de metoclopramida. Malabsorbţia, urmare a stazei şi multiplicării bacteriene intestinale, se ameliorează rapid în câteva zile prin antibiotice (tetraciclina 2 g/zi).

Afectarea renală cu hipertensiune necesită o terapie energică. Sunt folosite hidralazina, metildopa, minoxidil şi cu rezultate superioare inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (captopril, enalapril, lizinopril etc.). Reducerea valorilor tensiunii arteriale spre cifre normale îmbunătăţeşte prognosticul.

Interesarea pulmonară are o indicaţie în corticoterapie, dar rezultatele sunt contradictorii.

Implicaţiile cardiace sunt controlate de o terapie specifică insuficienţei cardiace, afectării coronare, tulburărilor de ritm şi de conducere.

Eficienţa tratamentului se apreciază greu pentru că boala are o evoluţie spontană şi severitate foarte variabile, astfel încât criteriile de urmărire sunt extrem de relative. Atingerea cutanată poate fi urmarită prin măsurarea unghiului de flexie a degetelor, măsurarea pliului cutanat, termografie, măsurarea cu ultrascurte a grosimii pielii, biopsii tegumentare repetate. Evoluţia cointeresărilor viscerale beneficiază de comparări mult mai exacte ca măsurarea tensiunii arteriale, manometrie esofagiană, difuziunea pulmonară a gazelor (DL CO), dozarea reninei plasmatice, măsurarea presiunilor în cordul drept şi în artera pulmonară.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Istoria naturală a bolii, cu ameliorări şi agravări spontane, face destul de dificilă aprecierea evoluţiei viitoare a bolii. În general bolnavii cu suferinţă difuză au prognostic mai rezervat decât cei cu forme localizate de boală. Coafectările viscerale, în special cele renale, respiratorii şi cardiace întunecă prognosticul, mai ales când apar la începutul suferinţei. Ele reprezintă cauza morţii la mulţi bolnavi. În general la doi ani de la punerea diagnosticului supravieţuiesc 80-85% dintre bolnavi, dar la 10 ani numai 20%. Evoluţia bolii este puţin influenţată de tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. Alper J.-Scleroderma-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz (Ed)-Lippincott 1990 p.467
2. Gililand B.C.-Systemic sclerosis- in „Harrison's principles of internal medicine" 12th Ed-Wilson, Braunwald, Isselbacher, Fauci (Eds)-McGraw Hill 1991 p.1443
3. Graham J.R.-Localised systemic scleroses-in „Textbook of rheumatology" 1st Ed-Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds)-Saunders 1981 p.1235
4. Medsger T.A.-Systemic sclerosis, and localized scleroderma, -in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (Ed)-Arthritis Foundation 1988 p.111
5. LeRoy C.-Scleroderma-in „Textbook of rheumatology" 1st Ed- Kelley,Harris, Ruddy,Sledge (Eds)-Saunders 1981 p.1211
6. LeRoy C.-Systemic sclerosis- in „Cecil textbook of medicine " 19th EdWyngaarden, Smith,Bennett (Eds)-Saunders 1992 p.1530
7. Prost Y. Touraine R.-Sclerodermies-in „Maladies systemiques" 2eme Ed-Khan, Peltier (Eds)-Flammarion 1985 p.312
8. Ruggieri A., LeRoy C.-Scleroderma-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen,Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.257
9. Seibold J.R.-Scleroderma-in „Textbook of internal medicine" 1st Ed-Kelley (Ed)-Lippincott 1989 p.1003
10. SilverR.M.-Scleroderma, fasciitis,and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan-N.Engl.J.Med. 1990/322/874
11. Spencer S.K.-Localized scleroderma: morphea-in „Textbook of rheumatology" 1st Ed-Kelley,Harris,Ruddy,Sledge (Eds)-Saunders 1981 p.1231

FASCIITA CU EOZINOFILE SCHULMAN

Suferința a fost descrisă recent (1975) și este considerată de unii autori ca o variantă a sclerodermiei. Până în prezent nu i s-a identificat o cauză certă. Apariția ei a fost pusă în legatură cu exerciții fizice foarte solicitante și probabil cu o dietă bogată în triptofan. Se întâlnește mai ales la copii și la adulții tineri de sex masculin. Caracteristica ei principală este o îngroșare a fasciei datorită hipertrofiei colagenului și infiltrării acestuia cu limfocite și cu plasmocite organizate deseori în foliculi, și cu frecvente eozinofile. Elementele se pot extinde și în septurile dintre fasciculele musculare. Rareori este interesat dermul iar epidermul este neafectat ca și anexele acestuia (glande sudoripare și foliculi piloși) ce rămân intacte morfologic și funcțional. Pielea este încrețită, având uneori aspect neregulat, nodular datorită retracției țesutului subcutan.

Boala debutează printr-o tumefiere dureroasă a tegumentelor brațelor, antebrațelor, coapselor și gambelor care se produce simultan sau succesiv. La un scurt interval de timp se transformă în induratie fibroasă ce duce la limitări ale mișcărilor în articulațiile cotului și genunchiului. Extremitățile distale ale membrelor, trunchiul și mai ales fața sunt de regulă protejate. Bolnavii pot prezenta în plus poliartralgii și poliartrite medii la articulațiile mici periferice, iar uneori sindrom de tunel carpian. Între semnele generale se înscriu febra sau subfebra, oboseala, pierdere ponderală. La un numar considerabil de bolnavi se dezvoltă anemie aplastică, trombopenie sau sindrom mielodisplazic, complicații care îmbogățesc tabloul clinic. Nu se descriu coafectări viscerale și nici sindrom Raynaud.

Între examenele paraclinice sugestive pentru boală se înscriu eozinofilie constantă (deseori depașind 50%), hipergamaglobulinemmie, prezența de complexe imune circulante, creșteri ale VSH Explorarea determinantă pentru diagnostic este biopsia care trebuie să cuprindă tegument, țesut subcutan, fascie și mușchi, în care se observă infiltrat inflamator și/sau fibroza mai ales în straturile profunde.

Fasciita Schulman poate fi confundată mai ales cu sclerodermia sau scleredemul. Existența unui tegument neted, cu prezența fenomenului Raynaud, a cointeresărilor viscerale, o distribuție a suferinței la extremitățile distale ale membrelor ca și interesasarea feței orientează diagnosticul spre sclerodermie.

Scleredemul se caracterizează printr-o induratie edematoasă \simetrică, fermă, nedureroasă care afectează fața, scalpul, ceafa, trunchiul și rădăcinile membrelor.

Deși boala poate avea uneori o evoluție spontană favorabilă, frecvent se recomandă corticoterapie (15-30 mg/zi), dar numai în fazele incipiente, timp de câteva luni, tratament monitorizat de valorile VSH și ale eozinofiliei. De regulă o vindecare completă sau incompletă are loc după 2-5 ani de evoluție cu sau fără tratament. S-a observat că la unii bolnavi după 1-2 ani de suferință apar elemente

de fibroza cronică cutanată, virând evolutiv spre forme clinice foarte asemănătoare sclerodermiei.

SCLEREDEMA ADULTORUM

Scleredema este o suferință benignă rară, descrisă de Buschke. Ea apare predominant la copil după infecții streptococice faringiene (tonsilită, faringită, scarlatină) și uneori la vârstnici în asociere cu diabetul zaharat insulinodependent, sever, cu evoluție îndelungată.

Leziunea anatomopatologică specifică este o acumulare excesivă de mucopolizaharide acide în derm, mușchi scheletic, rareori în miocard. Viscerele sunt neimplicate și nu se descrie prezența fenomenului Raynaud. Debutul bolii este insidios, cu induratie edematoasă tegumentară, simetrică și nedureroasă, în care nu rămâne godeu după presiune digitală. În perioada de stare pielea este îngroșată, fermă și imobilă. Forma idiopatică a bolii suferă de obicei o regresie spontană și completă în 6-24 luni. Forma asociată diabetului, deși prezintă aceleași modificări anatomopatologice, are posibilități mici de regresie.

SUFERINȚE FIBROTICE LOCALIZATE

Retracția aponevrozei palmare Dupuytren este cea mai frecvent întâlnită formă localizată de fibroză. Ea apare de circa 5 ori mai des la bărbați decât la femei. Debutul se face de obicei prin apariția de noduli indolori pe aponevroza palmară în dreptul tendonului celui de al patrulea deget. În acești noduli se găsesc celule fibroblastice și miofibroblastice. Celularitatea ariilor nodulare scade în timp și se formează benzi fibroase centrifuge. Pielea se încrețește și aderă la aponevroză datorită invadării dermului palmar cu celule fibroblastice. Sunt afectate simultan sau succesiv, în ordine descrescătoare a frecvenței, zonele aferente degetelor 5,3,2, în aceeași succesiune de evenimente histologice, putându-se întâlni zone de diferite vârste evolutive. Cu timpul, aponevroza contractată impune o poziție de flexie permanentă a degetelor care în condițiile unei suferințe avansate compromite prehensiunea.

Evoluția bolii este imprevizibilă, putând fi continuă sau întreruptă de perioade de acalmie pentru luni sau ani. Leziuni similare pot să apară și la aponevroza plantară.

Contracția Dupuytren se poate asocia cu oricare altă fibroză. Frecvent însoțește ciroza hepatică alcoolică, poate datorită unui proces de activare fibroblastică în ficat și fascie de către un factor comun. Se mai întâlnește în

asociere cu sindromul umăr-mână, diabet zaharat, epilepsie, asocieri ce au generat variate speculaţii etiopatogenice.

Tratamentul fazelor iniţiale ale bolii se face prin aplicaţii locale de căldură, exerciţii de întindere a degetelor, ultrasunete, sau ultrasonoforeză cu substanţe antiinflamatoare, injecţii locale cu corticosteroizi. Terapia momentelor avansate de evoluţie este de ordin chirurgical. Se practică rezecţii de aponevroză, alungiri de tendoane, chiar amputaţii ale degetelor.

Boala Peyronie sau induraţia plastică a penisului apare mai frecvent între 30 şi 50 de ani. Iniţial, în ţesutul areolar dintre corpii cavernoşi şi tunica albuginee din teaca penisului se dezvoltă un infiltrat limfoplasmocitar, iar apoi ţesut fibros. Aceasta duce la distorsiuni şi angulări ale penisului făcând erecţia dificilă sau imposibilă. Boala Peyronie poate să apară singură sau în asociere cu alte boli fibroase. Recent s-a constatat că la anamneza acestor bolnavi se întâlnesc tratamente anterioare cu medicamente betablocante (practolol, propranolol, metoprolol) ce au fost implicate şi în etiologia altor localizări ale fibrozei. Deoarece terapia cu medicamente betablocante este larg răspândită, trebuie avute în vedere aceste posibilităţi de asociere pentru a o evita la bolnavii care manifestă „predispoziţie"la boală, exprimată prin cicatrici cheloide sau alte fibroze.

Colangita scleroasă este o îngroşare fibroasă a ducturilor biliare intra- şi extrahepatice care poate da uneori icter mecanic iniţial intermitent şi apoi permanent. Boala poate fi localizată numai la arborele biliar sau poate fi o extensie a unei fibroze retroperitoneale. Apare frecvent în asociere cu colita ulceroasă, boala Crohn sau cu alte fibroze localizate. Diagnosticul pozitiv se pune pe colangiografia intraoperatorie, în care arborele biliar se vede ca „un pom cu ramuri uscate". Nu se cunoaşte până în prezent un tratament eficient.

Fibroza pulmonară idiopatică sau sindromul Hamman Rich se caracterizează printr-un proces de fibroză progresivă a interstiţiului pulmonar. Este considerată a fi urmarea unei reacţii imune de tip III (prin complexe imne), în care antigenul este constituit din fibre de colagen de tip I din matricea peretelui alveolar. În lichidul de spălătură bronşică se găsesc limfocite, macrofage, polimorfonucleare, (elemente celulare ale reacţiei inflamatoare), Ig, fracţii de complement. Fibroza interstiţială compromite mecanica pulmonară ca şi difuziunea gazelor, ceea ce în timp duce la o dispnee progresivă. Examenul radiografic, cu imagine pulmonară „în fagure de miere" ilustrează trama fibroasă interstiţială care la intersecţia de linii capătă aspect nodular. Corticoterapia dă rezultate inconstante. Trebuie menţionată incidenţa crescută (10%) a cancerelor pulmonare la bolnavii cu sindrom Hamman Rich faţă de populaţia generală.

Fibroza cordului, a pericardului şi a marilor vase apare spontan, neputându-se identifica nici o cauză aparentă. Îngroşarea arterei pulmonare ca şi fibrozarea cordului drept apare în tumora carcinoidă a intestinului subţire şi mai ales când aceasta are metastaze hepatice. Tumorile carcinoide bronşice induc

fibroza endomiocardică a cordului stâng. Aceste observații demonstrează rolul jucat de serotonină și de bradichinină în inducerea fibrozei.

Fibroza retroperitoneală este strâns conectată cu terapia cu metisergid, medicament antiserotoninic folosit în migrenă, ca și după administrări de ergotamină sau hidralazină. Mecanismul prin care aceste medicamente sunt implicate în patogenia fibrozei este total ignorat. Leziunea inițială, indiferent dacă boala este idiopatică sau apare după medicamente, este constituită de o infiltrație limfoplasmocitara a grăsimii retroperitoneale, după care se produce o infiltrație fibroblastică. Semnele clinice ale suferinței sunt extrem de variate, având în vedere multitudinea de organe localizate în această regiune anatomică, cel mai frecvent producându-se obstrucție ureterală. Diagnosticul pozitiv este foarte greu de pus și deseori bolnavii suferă multiple diagnostice diferențiale. Se fac încercări terapeutice cu preparate cortizonice dar rezultatele sunt descurajante. Intervențiile chirurgicale se practică numai de mare necesitate când obstrucțiile diverselor ducturi sunt aproape totale.

Fibroza mediastinală este o suferință identică din punct de vedere patogenic și histologic, dar semnele clinice vin din parte organelor suferinde localizate în acestă regiune anatomică.

Keloidul reprezintă o reacție exagerată și prelungă a unei cicatrizări care apare după arsuri, leziuni, intervenții chirurgicale. Ea se finalizează într-un proces excesiv de fibroză. La cei susceptibili este util un tratament local preventiv cu preparate cortizonice.

În **tiroidita Riedel** se dezvoltă o teacă de țesut fibros care cuprinde glanda tiroidă, mușchii cefei, traheea, nervul laringeu, artera carotidă, vena jugulară internă și esofagul. Boala provoacă durere, redoare și afectarea funcțiilor unora dintre organele menționate.

BIBLIOGRAFIE

1. Kahn M.F., Grossin M.-Fasciite avec eosinophilie- in „Maladies systemiques" 2eme Ed-Kahn, Peltier (Eds)-Flammarion 1985 p.318
2. LeRoy C.E., Medsger T.A.-The spectrum of scleroderma related syndromes-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (Ed) -Arthritis Foundation 1988 p.117
3. Medsger T.A.-Localized scleroderma, eosinophilic fasciitis and calcinosis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.118
4. Shulman L.E.-Scleredema-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen,Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.268
5. Shulman L.E.-Eosinophilic fasciitis-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen,Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.269
6. Schumacher H.R.-Multifocal fibrosclerosis- in „Cecil textbook of medicine" 19th Ed-Wyngaarden, Smith, Bennett (Eds)- Saunders 1992 p.1564

11 POLIMIOZITA

Polimiozita este definită ca o boală inflamatoare nesupurativă a muşchiului scheletic, inflamaţie care nu poate fi pusă în legatură cu o cauză cunoscută. Suferinţa are o incidenţă de 0,5-8,4 cazuri noi la un milion de oameni. Vârstele de incidenţă maximă sunt între 10-14 ani. Dacă la vârsta tânără apare mai frecvent la femei, la vârstele înaintate este întâlnită cu frecvenţă egală la ambele sexe.

Etiologia bolii este total ignorată. Se consideră că anumiţi agenţi etiologici acţionează pe un teren cu predispoziţie genetică, aproape jumatate dintre bolnavi aparţinând fenotipului HLA DR3 care este aproape constant asociat cu HLA B8. În plus toţi bolnavii care prezintă autoanticorpi denumiţi Jo 1 aparţin grupului HLA DR2. În cazul polimiozitei agregarea familială este descrisă foarte rar.

Pe acest teren considerat a avea o predispoziţie genetică, ar acţiona elemente infecţioase, idee argumentată de identificarea de adenovirusuri sau coxsackie în unele incluziuni intracelulare. Între factorii infecţioşi a mai fost implicată şi *Toxoplasma gondi*.

Modalitatea prin care aceşti agenţi etiologici produc boala este considerată a fi de ordin imunologic, dar ponderea mecanismului fundamental de producere, prin mediere celulară sau humorală, este neştiută, fiecare beneficiind de argumente.

Mulţi bolnavi prezintă autoanticorpi circulanţi, unii întâlnindu-se şi în alte suferinţe, iar alţii identificaţi numai în polimiozită. Dintre cei comuni şi altor suferinţe, trebuie semnalaţi cei denumiţi anti SS-A (Ro) şi anti SS-B (La) care sunt prezenţi şi în sclerodermie, lupus eritematos diseminat şi sindrom Sjögren, anticorpi anticentromerici, anti Scl 70, anti PM, anti K4 care se întâlnesc în sclerodermie, anticorpi anti Sm şi anti nRNP prezenţi mai ales în lupus şi respectiv în boala mixtă a ţesutului conjunctiv.

În polimiozită se întâlnesc câteva tipuri de anticorpi specifici (denumiţi Jo 1 şi PL 7) cu acţiune faţă de anumite enzime (histidil tRNA sintetază şi respectiv treonil tRNA sintetază). Acestor anticorpi li s-a identificat o reactivitate încrucişată cu structuri antigenice din capsida proteică a unor virusuri care s-au dovedit a fi responsabile de inducerea experimentală la şoarece a unei suferinţe similare polimiozitei umane.

Rolul acestor anticorpi nu este însă pe deplin înţeles, ei putând fi implicaţi în procesul patologic sau sunt numai martori ai unei inflamaţii a fibrei musculare.

Prezenţa unor infiltrate perivasculare cu celule formate mai ales din limfocite T constituie pentru unii cercetători un argument în favoarea contribuţiei imunităţii celulare în patogenia bolii.

Examenul anatomopatologic susține datele patogenice anterior prezentate. El trebuie practicat în zone musculare care n-au suferit traumatisme, injecții sau examene electromiografice. În fazele acute de boală explorarea morfologică arată:

— necroza miofibrilară dispusă focal sau segmentar;

— infiltrat cu celule mononucleare, între care foarte multe sunt macrofage; dispoziția lor difuză sau în aglomerări pseudofoliculare se face mai ales în jurul fibrelor musculare și/sau a vaselor;

— angiita severă a vaselor pielii, țesutului subcutan și tractului gastrointestinal. Fenomenele vasculitice sunt evidente mai ales la copil sau la bolnavii adulți cu neoplazie, cazuri în care se înscriu pierderi de capilare, obliterări vasculare datorate tumefierii celulelor endoteliale (care la microscopia electronică prezintă frecvent incluziuni tubulare) și eventualelor tromboze. Aceste elemente vasculitice pot avea consecințe ischemice (infarcte, atrofii) la periferia benzilor musculare.

În evoluție, se remarcă o creștere a colagenului, a țesutului conjunctiv cu fibroză interstițială, iar în momentele avansate ale cursului bolii se observă atrofii, mai ales la periferia benzilor musculare. Mai pot fi întâlnite semne de regenerare miofibrilară, cu apariția de celule musculare tinere cu bazofilie citoplasmatică intensă.

Urmările **clinice** imediate ale miopatiei care poate afecta orice mușchi sunt astenia musculara și durerea. Scăderea forței musculare se instalează cel mai frecvent în mod lent (săptămâni, luni, mai rar ani). Interesarea este simetrică și se produce inițial la segmentele proximale ale membrelor, mai ales la membrele inferioare, făcând uneori imposibilă flexia coapsei pe abdomen și creând dificultăți la urcatul și coborâtul treptelor (simptom prezent la peste 90% dintre bolnavi). Interesarea musculaturii centurii scapulare (peste 85% dintre bolnavi) face dificilă ridicarea brațelor, pieptănatul, punerea hainelor în cuier etc. Afectarea mușchilor cefei și ai șanțurilor vertebrale face dificilă ridicarea capului de pe pernă ca și menținerea poziției ortostatice. Miozita musculaturii faringiene posterioare ca și a celei esofagiene superioare determină disfagie atât pentru alimente solide cât și pentru lichide care sunt regurgitate pe nas. Disfagia reprezintă un semn de gravitate și de prognostic mai sever al bolii. Rareori se remarcă disfonie și disartrie. Prin atingerea mușchilor intercostali și a diafragmului se poate produce disfuncție ventilatorie. Miocardul este foarte rar suferind clinic, deși microscopic se descriu frecvent elemente de miozită. Se înscriu tulburări de conducere atrioventriculară și intraventriculară și rareori miocardită. Mușchii globilor oculari nu sunt interesați niciodată, cu excepția foarte rarelor cazuri de asociere a polimiozitei cu miastenia gravis.

Uneori la suferința musculară sunt cointeresate și tegumentele, ansamblu clinic denumit dermatomiozită. Rash-ul care caracterizează aceasta boală apare mai ales la față, scalp și ceafă. Localizarea la față se face periorbitar și la buza superioară, cu edem al pleoapelor de culoare roșie violaceu-liliachie. Mai rar rash-ul

apare pe faţa de extensie a antebratelor, a dosului mâinii, la genunchi şi glezne. Se mai descriu şi erupţii maculopapuloase, dermatită eczematoidă sau exfoliativă.

Prin dilatarea anselor capilare, patul unghial devine hiperemic, iar periunghial se observă deseori telangiectazii, semne ce apar mai frecvent la copil şi la adulţii care au asociată o boală neoplazică.

La mulţi copii (40-60%), în ţesuturile moi se dezvoltă calcificări, în mase compacte sau lineare (mai ales în tegument, ţesut subcutan, fascii), compromiţând câteodată mobilitatea unor articulaţii.

Suferinţa pulmonară, rareori întâlnită (5-10%), este urmarea fibrozei septale, a infiltrării mononucleare (vizibilă şi în lichidul de spălătură bronşică). Alteori apar pneumonii prin aspiraţie, ca urmare a disfagiei.

La peste 20% dintre bolnavii cu polidermatomiozită se asociază boala neoplazică care precede sau succede boala inflamatoare musculară. Semnele caracteristice de suferinţă neoplazică de organ pot apare la un interval de ordinul anilor de la apariţia primelor semne de miozită. Alte asocieri mai frecvente ale polimiozitei sunt cu sclerodermia, cu lupusul eritematos diseminat, cu poliartrita reumatoidă, cu boala mixtă a ţesutului conjunctiv.

Examenele de laborator care ajută la diagnosticarea bolii sunt variate. Necroza miofibrilară se traduce prin creşterea nivelului enzimelor serice de origine musculară: fosfocreatinkinaza (CPK, cu mare valoare diagnostică şi utilă în urmărirea evoluţiei bolnavilor sub tratament), lacticodehidrogenaza, aldolaza, transaminazele. Izoenzima CPK specific crescută este varianta 3 (CPK-MM). În ser, în perioadele de activitate a bolii se întâlneşte mioglobina. Rareori ea este detectată însă în urină.

Ca expresie a unei inflamaţii, reactanţii fazei acute serice (VSH, *alfa* 2 globulina etc.) înscriu valori crescute.

În ser se întâlnesc frecvent anticorpi de diverse specificităţi, dar mai ales îndreptaţi împotriva unor componente ale muşchiului scheletic. Unii dintre anticorpi sunt prezenţi şi în alte afecţiuni, alţii sunt întâlniţi numai în dermatopolimiozită. Între cei din urmă se înscriu cei denumiţi anti Jo 1, anti PL 7, anti PL 12 (mai ales în cazurile de cointeresare fibrotică pulmonară) şi anti Mi 2. Anticorpii anti Jo 1 sunt prezenţi la 50% dintre bolnavii cu polimiozită şi la 10% dintre cei cu dermatopolimiozită. Anticorpii comuni şi altor suferinţe au fost deja menţionaţi.

Explorarea electromiografică exprimă o miopatie inflamatoare. Înregistrarea constă în apariţia de unde mici, scurte, polifazice, în apariţia de fibrilaţii, de descărcări repetitive cu mare frecvenţă, în înscrierea de unde pozitive.

Un alt examen foarte valoros pentru diagnosticul pozitiv este cel anatomopatologic. Biopsia musculară arată necroză fibrilară, fagocitoză, infiltrat inflamator cu mononucleare, fibroză interstiţială, fibre musculare în regenerare, de mărimi variate.

În diagnosticul polimiozitei există obligația cercetării prin metode specifice a unei eventuale neoplazii care nu oferă încă o simptomatologie de organ. Această cercetare trebuie repetată la intervale regulate, deoarece ea poate fi negativă la primele căutări.

În unele publicații, în interiorul entității clinice mari de polimiozită se identifică 5 subgrupe cu manifestări ușor diferite, care în fapt sunt fațete variate ale aceleiași boli.

Grupul I. Polimiozita idiopatică primară apare la 1/3 dintre bolnavi. Are un debut insidios, interesează mai ales musculatura centurii pelvine, prezintă disfagie (25% dintre bolnavi), iar 1/3 dintre pacienți au manifestări cardiace.

Grupul II. Dermatomiozita idiopatică primară apare la 1/3 dintre bolnavi și are caracteristice afectarea tegumentară, edem periorbitar, prezența de calcificări ale părților moi, fenomen ce se înscrie mai ales la copil.

Grupul III. Polimiozita sau dermatomiozita cu neoplazie nu apare mai niciodată la copil. Impune explorări diagnostice variate. Acestei forme nu i se descrie o particularitate.

Grupul IV. Polimiozita copilului și dermatomiozita asociată cu vasculita au caracteristică existența fenomenelor vasculitice, care uneori se pot exprima prin dezvoltarea de leziuni necrotice în piele, rinichi, tract gastrointestinal și mai rar în creier. Calcificările subcutane se întâlnesc frecvent.

Grupul V. Polimiozita sau dermatomiozita asociate cu boli ale țesutului conjunctiv. În acest grup se înscriu aproximativ 1/5 dintre cazurile de polimiozită. Cointeresarea musculară în cadrul bolilor de țesut conjunctiv se evidențiază prin metodele menționate.

Polimiozita poate fi confundată cu alte suferințe care prezintă astenie și durere musculară. Între cele mai frecvente situații care impun un **diagnostic diferențial** se numără miozita care apare în cadrul altor boli ca în cazul sarcoidozei, al unor infecții cu toxoplasmă, spirochete (boala Lyme), virusuri (HIV), trichineloză. Aceleași semne subiective pot fi întâlnite în mai multe suferințe, ca dezechilibrele tiroidiene și suprarenaliene, mai ales atunci când se produc hipokaliemii, în boli ale mușchiului sau nervului, în boli metabolice. Alteori suferința miozitică poate fi pusă în legatură cu administrarea unor medicamente ca penicilamina, hidroxiclorochina, colchicina, zidovudin, cromolin etc. sau poate fi întâlnită în alcolismul cronic.

Tratamentul bolii este empiric. El se face cu preparate cortizonice: prednison 1-2 mg/kg/zi. În 1-2 luni se observă ameliorare clinică și biologică (CPK), ceea ce permite scăderea dozelor. Posologia este strict adaptată ameliorarii nivelului CPK și a electromiogramei. Corticoterapia trebuie continuată 1-2 ani. Se poate începe uneori cu metilprednisolon *iv* (1 g/zi), timp de trei zile, după care se continuă cu prednison pe cale orală.

Ineficiența corticoterapiei este în majoritatea cazurilor urmarea administrării unei posologii insuficiente, a scăderii prea rapide a dozelor zilnice, a erorii

diagnostice, a asocierii cu o neoplazie sau a unei miopatii generate chiar de cortizonice. În unele cazuri de rezistenţă terapeutică, chiar la doze mari, se recomandă asocierea cu imunosupresoare, între care cele mai folosite sunt metotrexatul, azatioprina, ciclofosfamida. Metotrexatul se recomandă a se administra în doze de 7,5-20 mg/săptămână timp de câteva luni, apoi mai rar, la 2, 3 şi chiar 4 săptămâni. Azatioprina se administează iniţial 2 mg/kg/zi, pentru ca după câteva luni doza să se scadă la 50 mg/zi. Ciclofosfamida se recomandă a se administra 200 mg/priza, zilnic sau la 2 zile, *iv*, până la doza totală de 2-3 g. Medicaţia imunosupresoare permite scăderea cantităţii zilnice de prednison. Ea nu se poate administra singură şi nu se recomandă la copil. La indicarea acestor medicamente trebuie să se ţină cont de efectele lor secundare care uneori trebuie contracarate cu alte droguri (antisecretorii şi pansamente gastrice, antiemetice etc.). Folosirea timp îndelungat a medicaţiei imunosupresoare creşte riscul la neoplazii. La bolnavii care nu răspund la asocierea corticoterapie cu imunosupresie se încearcă plasmafereza.

În caz de neoplazie asociată, tratamentul chirurgical al tumorii ameliorează substanţial sau vindecă polimiozita.

În timpul perioadelor de activitate a bolii se recomandă repaus la pat cu exerciţii fizice de păstrare a mobilităţii, pentru prevenirea eventualelor contracturi.

Prognosticul bolii este dependent de apariţia unor evenimente intercurente de ordin infecţios sau de ordin chirurgical. În general el este mai bun la copil decît la adult. Speranţa de viaţă este extrem de variată, dar la 5 ani cifrele sunt în jur de 15-25% Asocierea unei stări neoplazice întunecă prognosticul.

BIBLIOGRAFIE

1. Bradley W.G.,Tandan R.-Dermatomyositis and polymyositis- in „Harrison's principles of internal medicine " 12th Ed- Wilson, Braunwald, Isselbacher, Fauci (Eds)-McGraw Hill 1991 p.2108
2. Bradley W.G.-Imflammatory diseases of muscle-in „Textbook of rheumatology" 1st Ed-Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds)-Saunders 1981 p.1255
3. Cronin M.E.,Miller F.W.,Plotz P.H.-Polymyositis and dermatomyositis- in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (Ed)- Arthritis Fondation 1988 p.120
4. Kagen L.J.-Polymyositis and dermatomyositis-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz(Ed)-Lippincott 1990 p.482
5. Medsger T.A.-Inflammatory diseases of muscle- in „Textbook of internal medicine" 1st Ed- Kelley (Ed)-Lippincott 1989 p.1007
6. Serratrice G., Schiano A.-Dermatopolymyosites-in „Maladies systemiques" 2eme Ed-Kahn, Peltier (Eds)-Flammarion 1985 p.324
7. Spiegel T.M., Pearson C.M.-Polymiositis-in„Harrison's priniples of internal medicine " update III -Isselbacher, Adams, Braunwald, Martin (Eds)- McGraw Hill 1982 p.209
8. Stevens M.B.-Polymyositis- in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen,Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.270
9. Wortmann R.L.-Polymyositis- in „Cecil textbook of medicine" 19th Ed-Wyngaarden,Smith,Bennett (Eds)-Saunders 1992 p.1546

12 BOALA MIXTĂ A ŢESUTULUI CONJUNCTIV

Observaţia asocierii în proporţii variate a unor elemente clinice caracteristice lupusului eritematos sistemic, sclerodermiei, polimiozitei şi poliartritei reumatoide a dus la ideea posibilităţii existenţei unei entităţi clinice distincte, care a putut fi recunoscută ca atare, odată cu identificarea unor anticorpi circulanţi anti ribonucleoproteina nucleară (nRNP) prezenţi în ser la titru înalt. Cu tot acest argument, entitatea este controversată de mulţi cercetători care socotesc boala ca o simplă şi întâmplătoare asociere de suferinţe.

Etiopatogenia bolii este total necunoscută. Ca şi în cazul suferinţelor cu care are tangenţe, mecanismul de producere este socotit a fi de ordin imunologic. Printre argumentele care susţin această idee se numără titrul mare şi durabil de anticorpi anti-nRNP, prezenţa complexelor imune în perioadele de activitate a bolii, hipergamaglobulinemie, hipocomplementemie, limfopenie cu scăderea atât a limfocitelor Th cât şi a celor Ts infiltrat inflamator cronic limfoplasmocitar în diverse organe.

Mecanismul imun ar sta la baza leziunilor proliferative ale intimei şi mediei întâlnite în vasele mari (aorta, arterele coronare, renale, pulmonare). Apariţia acestor leziuni în arterele pulmonare explică dezvoltarea hipertensiunii pulmonare.

Suferinţa apare predominant la femei în jurul vârstei de 40 de ani. Cel mai întâlnit element clinic este fenomenul Raynaud, semnalat la peste 85% dintre bolnavi, care apare de obicei primul şi care poate precede celelalte semne cu luni sau ani. Rareori tulburările circulatorii conduc spre ulceraţii ale pulpei degetelor. Leziunile tegumentare prezente la peste 3/4 dintre bolnavi sunt constituite mai ales din tumefieri edematoase ale degetelor (în forma de „cârnăcior"), cu un tegument gros, cu exces de colagen şi cu edem (ambele modificări localizate în derm). Rareori se întâlnesc leziuni sclerodermice întinse, mai des fiind prezente modificări tegumentare lupice (rash facial, erupţii eritematoase). Mult mai rar apar alopecii, zone de hipo sau hiperpigmentare ca şi coloraţie violacee periorbitară, telangiectazii periunghiale.

Deşi mulţi bolnavi au poliartralgii, numai unii au artrite sigure, care însă în mare parte nu determină eroziuni şi deformări articulare. Cel mai frecvent sunt afectate articulaţiile metacarpofalangiene şi interfalangiene proximale.

Astenia musculaturii membrelor superioare este dublată de creşteri enzimatice (aldolaza şi creatinfosfochinaza), de modificări electromiografice, de

infiltrat limfoplasmocitar interstiţial şi degenerare a fibrei musculare. Depozite imunoglobulinice se identifică prin fluorescenţa în peretele vaselor, în fibrele musculare şi de-a lungul membranei sarcoplasmice.

Element clinic	BMTC	LED	Scl	PR	Pm
Fen. Raynaud	++++	+	++++	rar	+
Hipomotilitate esofag	+++	rar	++++	0	rar
Boala pulmonară	+++	+	++	+	+
Miozita	+++	+	+	+	++++
Poliartrita	++++	+++	+	++++	+
Limfadenopatie	++	++	rar	++	rar
Leucopenie	++	+++	rar	rar	rar
Glomerulonefrita	+	+++	++	rar	rar
Scleroza difuză	+	rar	++++	0	+
Hipergamaglobulinemie	++++	+++	+	+	+
Titru mare anti RNP	++++	+	rar	0	rar
Anticorpi anti dsDNA	+	++++	+	rar	rar
Anticorpi anti Sm	rar	+++	0	0	rar
Hipocomplementemie	+	++++	rar		rar

Tabelul 12.1. Diagnosticul diferenţial al bolii mixte a ţesutului conjunctiv (modificat după 3)

BMTC = Boala mixtă a ţesutului conjunctiv
LED = Lupus eritematos diseminat
Scl = Sclerodermie
PR = Poliartrita reumatoidă
Pm = Polimiozită

La un procent mare de bolnavi (peste 80%), în majoritate asimptomatici, se înscriu modificări esofagiene: disfuncţie a sfincterelor esofagiene inferior şi superior, scăderea amplitudinii undelor peristaltice, esofagita de reflux.

Interesarea pulmonară este relatată într-o proporţie asemănătoare şi de asemenea foarte mult timp asimptomatică. Semnele subiective menţionate sunt dispneea de efort şi durerea de tip pleural. Radiologic se descriu microopacităţi bazale. Elementele de hipertensiune pulmonară prezente sunt datorate mai mult leziunilor vasculare proliferative decât celor de fibroză interstiţială. Hipertensiunea pulmonară este anunţată de modificări vasomotorii identificate capilaroscopic în patul unghial. Capacitatea de difuziune pulmonară a gazelor este scăzută.

Coafectarea cardiacă, mai rar întâlnită ca cea pulmonară, înscrie elemente de pericardită, miocardită sau de insuficienţă cardiacă.

Suferinţa renală este urmarea afectării vaselor şi mai rar este produsă prin depunere glomerulară de complexe imune.

Atingerea nervoasă este foarte rară (10%). Se pot întâlni meningita aseptică, infarct cerebral, hemoragii sau mai des neuropatie senzitivă de trigemen.

La o treime dintre bolnavi se înscriu limfadenopatie şi febră şi la foarte puţini spleno şi/sau hepatomegalie.

Biologic, boala mixtă a ţesutului conjunctiv sumează anomalii întâlnite în bolile cu care se înrudeşte, mai constant fiind leucopenia, prezenţa celulelor lupice, a factorului reumatoid. Dintre testele serologice sunt de reţinut prezenţa anticorpilor antinucleari de tip pătat la imunofluorescenţă (la un titru ce deseori este peste 1/1000) şi mai ales a anticorpilor faţă de un antigen nuclear extractabil care consistă din două antigene distincte, unul sensibil la tripsină şi RNaza (nRNP) şi altul rezistent la aceste enzime (Sm). Titrul seric al anticorpilor anti nRNP este de obicei mai mare de 1/100 000, titru ce persistă pentru perioade lungi de timp, fiind prezent atât în perioadele de remisiune cât şi în cele de activitate a bolii. Scăderea lui poate să apară în remisiunile de lungă durată. Existenţa serică a anticorpilor anti nRNP reprezintă un test destul de specific bolii mixte a ţesutului conjunctiv.

Se mai înscriu o scădere inconstantă a valorii complementului seric, creşteri ale VSH, hipergamaglobulinemie, prezenţa serică a complexelor imune etc. Este evident că boala mixtă a ţesutului conjunctiv având atâtea puncte comune cu lupusul eritematos sistemic, cu sclerodermia, cu polimiozita, cu poliartrita reumatoidă impune o diferenţiere de aceste suferinţe (tabelul 12.1). Deosebirile clinice sunt însă orientative, determinantă rămânând evaluarea titrului seric al anticorpilor anti nRNP.

Suferinţei medii i se recomandă o terapie cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, hidroxiclorochina, vasodilatatoare, doze mici cortizonice. Interesările viscerale severe, ca şi prezenţa unei stări febrile ridicate impun doze mari de prednison (1 mg/kg/zi). Ameliorarea semnelor clinice poate fi rapidă şi importantă la asemenea doze, chiar a celor tegumentare, esofagiene şi pulmonare care de obicei cedează foarte greu. Rareori este nevoie de suplimentare cu medicamente citotoxice, adaos care permite scăderea posologiei cortizonice. Bolnavii supuşi unei terapii corecte au o speranţă medie de viaţă între 6 şi 12 ani, şi sfârşesc prin leziuni cardio-pulmonare, vasculare, sau mai rar cerebrale.

BIBLIOGRAFIE

1. Appelboom T.,Kahn M.F.-Connectivites mixtes- in „Maladies systemiques" 2eme Ed-Kahn,Peltier (Eds)-Flammarion 1985 p.400
2. Bernhard G.C.-Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz(Ed)-Lippincott 1990 p.530
3. Sharp G.C.-Mixed connective tissue disease-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen, Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.275
4. Sharp G.C.,Singsen H.H.-Mixed connective tissue disease-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.1080
5. Sharp G.C.-Mixed connective tissue disease- in „Harrison's principles of internal medicine" 12th Ed-Wilson, Braunwald,Isselbacher,Petersdorf,Fauci (Eds)-McGraw Hill 1991 p.1448

13 VASCULITE

Vasculitele sunt boli inflamatoare ale peretelui vascular. Inflamaţia poate afecta orice tip de vas (arteră, capilar, venă), de orice calibru şi cu orice topografie interesând unul sau mai multe organe. Vasculita poate fi o suferinţă primitivă sau poate să apară în cursul altor boli (forme secundare). Consecinţele procesului inflamator al peretelui vascular pot fi de ordin general (semne şi simptome ce exprimă inflamaţia) şi de ordin local (afectarea hemodinamicii).

Leziunile histologice care se întâlnesc în cazul vasculitelor sugerează că mecanismul de producere este imunologic ca urmare a unor reacţii inflamatoare induse prin complexe imune sau produsă prin mediere celulară.

Mecanismul de lezare a peretelui vascular prin intermediul complexelor imune şi-a găsit un suport explicativ în patogenia bolii serului şi a fenomenului Arthus, situaţii în care injectarea de proteine heterologe produce un răspuns imun cu efecte secundare de tip vasculitic. Argumente suplimentare sunt oferite de formele secundare ale vasculitelor ce apar în cazul unor boli care recunosc un mecanism patogenic prin complexe imune. În lupusul eritematos sistemic, în poliartrita reumatoidă, în crioglobuluinemia mixtă etc. s-au putut demonstra atât în ţesuturi cât şi în circulaţie complexe imune cu antigen identificat (ADN, IgG etc.), anticorpii corespunzători, fracţii de complement. O situaţie particulară o reprezintă detectarea la circa 1/3 dintre bolnavii cu poliarterită nodoasă a antigenului HBs sau a anticorpilor specifici. Complexele imune care se găsesc în moderat exces de antigen (condiţie care le menţine solubile) şi care prezintă deci numeroase fragmente Fc libere, apte de a fixa şi activa C, se depun în faldurile peretelui vascular a cărui permeabilitate este crescută sub influenţa unor mediatori chimici (bradichinina, histamina etc.) eliberaţi din trombocite şi din mastocite ca urmare a imunoaderenţei aceloraşi complexe imune pe aceste celule. Simultan, complexele imune produc degranularea bazofilelor (prin fracţiile C3a şi C5a ale complementului) cu eliberare de substanţe vasoactive (histamina) şi a factorului de activare a plachetelor (PAF). Depunerea complexelor imune se face subendotelial, interstiţial sau subepitelial, glomerular sau alveolar. La creşterea permeabilităţii vasculare mai contribuie şi IgE printr-un mecanism incomplet cunoscut. Depunerea şi precipitarea lor în peretele vascular atrage prin intermediul unor fracţii de complement activate (C3a şi mai ales C5a) leucocitele polimorfonucleare, ceea ce duce la infiltrarea peretelui, la descărcarea de enzime lizozomale şi în final la necroza celulară. Perpetuarea suferinţei este urmarea persistenţei în circulaţie a complexelor imune, consecinţă fie a scăderii funcţiei de epurare a lor de către

celulele sistemului reticulo-endotelial, fie a dereglării răspunsului imun la anumite antigene, cu supraproducţie de anticorpi. Menţinerea condiţiilor transformă inflamaţia acută într-una cronică cu acumulare de celule mononucleare.

Deşi mecanismul patogenic prin complexe imune este puternic argumentat, mai ales în etapele sale intermediare, rareori s-a reuşit evidenţierea antigenului în complexele imune circulante sau în ţesuturi, în mare parte şi datorită tehnicilor încă insuficiente.

În ceea ce priveşte vasculitele de tip granulomatos, mecanismul de producere este şi mai puţin înţeles. Elementele inductoare de granulom par a fi chiar complexele imune sau se poate considera că antigenul induce un răspuns de mediere celulară cu realizarea unei reacţii de hipersensibilitate tardivă. În unele cazuri este posibilă asocierea celor două modalităţi. În ultimul timp asemănarea de comportament a celulei endoteliale cu celula prezentatoare de antigen ridică şi problema contribuţiei ei la procesul inflamator. Exprimarea determinanţilor HLA pe suprafaţa celulei endoteliale sub influenţa interferonului gama permite participarea ei la răspunsul imun prin interacţiunile pe care le dezvoltă cu limfocitele T helper (T4). În plus celula endotelială poate secreta în anumite condiţii interleukina 1 cu influenţe pe funcţiile limfocitare T.

Inflamaţia peretelui vascular, cu distrugerea endoteliului, necroză parietală şi acumulare trombocitară, indiferent prin ce mecanism s-a produs, declanşează formarea unei tromboze vasculare locale.

Ambele procese, inflamaţie şi tromboză, induc îngustarea sau obstruarea lumenului vascular cu ischemia ţesuturilor tributare, mergând până la infarctizare în cazul în care vasul afectat a fost de tip arterial. Mărimea infarctului este proporţională cu diametrul vasului afectat. Necroza peretelui vascular poate duce uneori la hemoragii interstiţiale sau la formarea de anevrisme sau chiar la ruptura vasului.

Raţiunea pentru care sunt afectate diverse segmente vasculare ţine de mărimea şi proprietăţile chimice ale complexelor imune şi de factori fizici, ca presiunea hidrostatică, turbulenţa fluxului sanguin şi/sau existenţa unor leziuni vasculare anterioare, condiţii de agresiune suplimentară a celulei endoteliale.

Terapia generală a vasculitelor se adresează în egală măsură procesului inflamator, mecanismelor sale imune de producere şi modificărilor de coagulare pe care le induce. Astfel, elementele cheie ale tratamentului sunt constituite din preparate cortizonice, imunosupresive, anticoagulante şi mai recent anticorpi monoclonali.

Vasculitele au fost clasificate după multiple criterii: etiologice, patogenice sau morfologice. Cea mai simplă clasificare este însă cea care se face în raport cu tipul şi dimensiunea vaselor afectate: artere mari (elastice), medii (musculare), mici, arteriole, capilare, venule, vene.

Greutatea unei sistematizări definitorii rezidă în faptul că suferinţele sunt foarte heterogene şi au foarte multe suprapuneri clinice, ceea ce pretează deseori la confuzii.
Clasificarea vasculitelor după mărimea vasului:

Tipul vasului afectat	Sindromul clinic
Artere mari (aorta şi ramurile primare)	Arterită Takayasu
Artere cu calibru mare şi mediu (ramuri aortice primare şi sec.)	Arterită temporală Polimialgie reumatică
Artere cu calibru mediu şi mic	Poliarterită nodoasă Trombangeită obliterantă Sindromul Churg-Strauss Granulomatoză Wegener Boala Kawasaki Vasculite secundare (boli reumatice, maligne etc.)
Vase mici (arteriole, capilare, venule)	Purpura Henoch-Schönlein Vasculite de hipersensibilizare Vasculite hipocomplementemice Crioglobulinemia mixtă

Altă clasificare de rezonanţă clinica larg acceptată este cea propusă de Fauci în 1981.

- Vasculite necrozante sistemice:
  - — poliarterită nodoasă clasică;
  - — angeită alergică şi granulomatoasă;
  - — sindromul poliangeită complexă sau mixtă.
- Vasculite prin hipersensibilizare:
  - — Factori exogeni dovediţi sau suspectaţi:
    - — purpura Henoch-Schönlein;
    - — boala serului şi suferinţe înrudite;
    - — vasculite induse de medicamente;
    - — vasculite asociate bolilor infecţioase;
  - — Factori endogeni probabil implicaţi:
    - — vasculite asociate neoplasmelor;
    - — vasculite asociate colagenozelor;
    - — vasculite asociate deficienţelor fracţiilor de complement;

- Granulomatoza Wegener;
- Arterita cu celule-gigant:
  - — arterita temporală;
  - — arterita Takayasu;
- Alte sindroame vasculitice:
  - — boala Kawasaki;
  - — vasculita izolată a sistemului nervos central;
  - — trombangeita obliterantă.

POLIARTERITA NODOASĂ

Poli-, peri- sau panarterita nodoasă este întâlnită şi sub numele de boala Kussmaul-Maier. Incidenţa maximă este în decada a V-a de viaţa, cu raportul de incidenţă între sexe M/F = 2-3/1. Este o vasculită care afectează arterele medii şi mici, în special la zonele lor de bifurcaţie sau ramificare. Leziunile sunt segmentare, lăsând arii de ţesut sănătos între ele.

În evoluţia histologică a leziunilor, evoluţie comună tuturor stărilor inflamatoare acute care se cronicizează, se remarcă iniţial o infiltrare cu leucocite polimorfonucleare ce cuprinde întreaga grosime a peretelui vascular, rareori extinzându-se extravascular. În plus se înscrie necroza fibrinoidă ce poate afecta numai inima sau interesează toată grosimea peretelui. Se remarcă o fragmentare sau o dispariţie a laminei elastice interne, element important, care diferenţiază poliarterita de leziunile renale ce apar la bolnavii cu hipertensiune arterială, caz în care se vede reduplicarea acesteia. În plus celulele endoteliale apar deteriorate, ceea ce duce la dezvoltarea unei tromboze locale. În evoluţie, aspectul histologic se modifică prin apariţia şi apoi dominarea celulelor mononucleare, prin proliferarea fibroblastică şi prin organizarea trombului. Cicatrizarea leziunii este marcată de îngroşarea fibrotică a peretelui arterial, rareori de depuneri calcare. Se păstrează fragmentarea sau dispariţia membranei elastice interne ca element caracteristic. Este specific faptul că pe un segment arterial se pot întâlni leziuni vasculare de diverse vârste evolutive. Zonele afectate pot deveni sediul unor stenozări, anevrisme sau rupturi vasculare. Procesul inflamator interesează arterele diverselor organe. Arterele cu cea mai frecventă afectare (date necroptice) sunt cele care irigă rinichiul (la 85% din cazuri), cordul (75%), ficatul (65%), tubul digestiv (50%), pancreasul, testiculul, sistemul nervos, tegumentele. De remarcat lipsa interesării arterei pulmonare (poate datorită unui regim de presiune inferior celui din circulaţia sistemică) şi a splinei (poate datorită bogăţiei în celule ale sistemului reticulo-endotelial care epurează eficient complexele imune din circulaţie).

Tabloul clinic exprimă semne caracteristice inflamaţiei şi semne de suferinţă ischemică a organelor cu circulaţia sanguină compromisă.

Între semnele generale se înscriu febra, pierdere ponderală şi alterarea stării generale, semne nespecifice, comune stărilor inflamatoare cronice. Prezenţa lor se înscrie la peste jumătate dintre bolnavi.

Frecvenţa semnelor de suferinţă de organ, de tip ischemic este variabilă. Manifestările clinice ale participării renale sunt cele mai des întâlnite (60% dintre cazuri). Ele sunt urmarea în special a cointeresării arterelor interlobare, arcuate, şi uneori a celor interlobulare şi aferente. Leziunile glomerulare sunt de tip glomerulonefritic proliferativ cu dispoziţie segmentală sau mai rar difuză. Apare în plus o hiperplazie a aparatului juxtaglomerular. Aceste leziuni explică prezenţa hematuriei, a proteinuriei (sindromul nefrotic este neobisnuit), a hipertensiunii arteriale severe (cu renină crescută), cu caractere maligne şi în final dezvoltarea cu grade variate de rapiditate a insuficienţei renale. Alt tip de leziune renală este infarctul renal care poate fi unic sau multiplu.

Suferinţa musculo-articulară (50%) se exprimă ca artralgii, artrită şi/sau mialgii cu sau fără atrofii musculare. Artralgiile şi artrita se explică prin inflamaţia produsă ca urmare a extravazării complexelor imune circulante în şi prin sinoviala articulară. Atrofia musculară care se poate întâlni nu este însă urmarea unei necroze ischemice musculare ci este de tip neurogen produsă prin atingerea vasa nervorum. Neuropatia de tip periferic recunoaşte acelaşi mecanism de producere, mononevrita multiplex fiind forma clinică cea mai frecvent întâlnită.

Afectarea digestivă (incidenţa 45%) este variată în expresie în funcţie de localizarea angiitei. Ea exprimă ischemia sau infarctul de organ (tub digestiv, ficat, pancres, colecist) şi se manifestă cu durere, greaţă, vărsătură, hemoragie, mai rar perforaţie.

În ordine descrescătoare ca incidenţă se înscriu manifestările tegumentare (43%): rash, purpură, infarcte, noduli, livedo reticularis, elemente ce apar mai ales la membrele inferioare.

Afectarea vaselor epicardice şi intramiocardice (35%) poate produce infarct de miocard, pericardită, insuficienţă cardiacă congestivă.

Atingerea sistemului nervos central, deşi este mai rară (25%), conferă bolii un prognostic rezervat. Pot să apară crize comiţiale, accidente vasculare cerebrale (urmare a HTA sau a angeitei vaselor cerebrale), tulburări de comportament.

Diagnosticul clinic al bolii este greu de pus datorită varietăţii mari de semne clinice. Supoziţia poate fi susţinută de o serie de date de laborator care în mare parte sunt şi ele nespecifice. Astfel se înscriu:

VSH > 10 mm/ora	60-98% bolnavi
Leucocitoza > 10 000/mm^3	60-80%
Eozinofilie > 400/mm^3	20-45%
Trombocitoza > 400 000/mm^3	50%
Hipergamaglobulinemie	50%
Factor reumatoid > 1:160	40%

Prezența antigenului HBs in ser	35%
Prezența anticorpilor anti HBs	10%
Complexe imune circulante	50%
Crioglobuline prezente	25%
Scăderea C3	70%

Între aceste date trebuie subliniată prezența antigenului HBs care este identificat și în structura complexelor imune circulante și în țesuturi, ceea ce a dus la interpretarea lui ca factor etiologic.

Examenul histologic are valoare maximă pentru diagnostic, mai ales când este efectuat țintit dintr-un organ suferind (tegumente, mușchi). Biopsia oarbă are șanse mici de a cădea pe un segment arterial bolnav.

Arteriografia practicată atunci când biopsia de organ nu a fost relevantă poate arăta îngustări, stenozări sau anevrisme arteriale. Frecvența anevrismelor este apreciată a fi la 60% dintre cazuri. Cel mai deseori sunt mici (1-5 mm) sacciforme localizate intraparenchimatos. Cele mai mari și cele care sunt fusiforme au un risc crescut la rupere.

Electromiografia se practică mai ales pentru a alege zona unde se va face biopsia musculară. Trebuie evitat locul în care a fost plasat electrodul explorator.

Diagnosticul diferențial al poliarteritei nodoase este o problemă foarte dificilă, deoarece orice suferință poate fi luată în discuție atâta timp cât simptomatologia bolii este de ordin general. Exprimarea unei simptomatologii de organ limitează variantele iar apariția leziunilor tegumentare tranșează diagnosticul de vasculită pentru a cărei categorisire este deseori nevoie de examen histologic.

Tratamentul se face cu preparate cortizonice, ciclofosfamidă și/sau plasmafereză. Prednisonul, ca unică soluție terapeutică, se administrează oral în doze de 1 mg/kg/zi pentru perioade de timp foarte lungi, de ordinul lunilor, după care se tentează scăderea dozelor în trepte mici. Bolnavii cu atingeri neurologice necesită doze mai mari. Hipertensiunea arterială nu constituie o contraindicație. În cazul perforațiilor digestive, intervenția chirurgicală se face sub doze mari de cortizonice. O alternativă a corticoterapiei orale este pulsterapia cu metilprednisolon în doze de 1 g/zi *iv*, 3-4 zile succesiv, după care se continuă cu preparate per os.

Ciclofosfamida era socotită utilă numai în cazul în care prednisonul la doze mai mari decât cele menționate se dovedea ineficace. În prezent administrarea ciclofosfamidei se recomandă încă de la început, simultan cu corticoterapia, în doze de 1-3 mg/kg/zi oral timp de 1 an sub control periodic hematologic.

Eșecul la corticoterapie și ciclofosfamidă reprezintă o indicație pentru plasmafereză, procedură care se poate asocia modalităților medicamentoase amintite.

Durata de supraviețuire la 5 ani a bolnavilor netratați este în jur de 13%, pe când cei care sunt supuși terapiei menționate au o rată de supraviețuire la 5 ani

de peste 40-50%. Sfârşitul bolnavilor se produce de obicei printr-o complicaţie a atingerii renale sau digestive.

ANGEITA ALERGICĂ ŞI GRANULOMATOASĂ

Denumită şi boala Churg-Strauss, angeita alergică şi granulomatoasă face parte ca şi poliarterita nodoasă din grupul vasculitelor necrozante. Incidenţa ei maximă este în jurul vârstei de 44 ani iar raportul între sexe este M/F = 1,3/1.

Ca şi poliarterita nodoasă afectează arterele musculare medii şi mici dar poate interesa şi capilare, venule şi vene. Elementele histologice caracteristice sunt reacţia granulomatoasă şi infiltratul eozinofilic ce se dezvoltă în peretele vascular şi în ţesuturile perivasculare.

Cele mai afectate organe sunt pulmonul şi splina. Suferinţa pulmonară se caracterizează prin infiltrate şi prin crize severe de astm. Ca frecvenţă urmează apoi leziunile tegumentare (peteşii noduli, purpură, urticarie) prezente la 70-75% dintre bolnavi. Celelalte afectări sunt similare ca incidenţă cu cele care apar în poliarterita nodoasă, cu menţiunea că atingerea renală este mult mai rară şi mult mai puţin severă, sub 10% dintre bolnavi dezvoltând insuficienţă renală.

Tabloul clinic este dominat de crizele severe de astm, de leziunile tegumentare şi de suferinţa nervilor periferici. Pot să apară însă şi semne de boală ale altor organe cu circulaţia compromisă (cord, tub digestiv).

Sunt prezente de asemenea semnele generale ale unei inflamaţii cronice ca febra, pierderea ponderală, scăderea apetitului, alterarea stării generale.

În diagnosticul pozitiv, un element de laborator de mare importanţă este prezenţa eozinofiliei sanguine (peste 1000 elemente/mmc) la 80% dintre bolnavi. Deseori se găsesc valori ridicate serice de IgE. Celelalte anomalii de laborator sunt similare celor din poliarterita nodoasă.

La bolnavii netrataţi speranţa de viaţă la 5 ani este de 25%, cauza mai frecventă a morţii fiind de ordin pulmonar sau cardiac. Corticoterapia singură a modificat acest indicator la peste 50%. La cazurile severe se administrează simultan şi suplimentar ciclofosfamidă. Posologia şi schemele de tratament sunt identice cu cele folosite în cazul poliarteritei nodoase.

SINDROMUL POLIANGEITEI MIXTE (POLYANGIITIS OVERLAP SYNDROME)

Este o variantă de vasculită sistemică necrozantă din grupul poliarteritei nodoase. Ea are în proporţii variate caractere histologice şi clinice întâlnite la

poliarterita nodoasă, la sindromul Churg-Strauss, la granulomatoza Wegener, la arterita temporală, la vasculitele prin hipersensibilizare. Sunt afectate vase de orice calibru şi de orice tip din diverse organe. Anevrismele viscerale sunt destul de rare. Conduita terapeutică este cea practicată în cazurile precedente.

VASCULITE PRIN HIPERSENSIBILIZARE

Acest tip de suferinţe vasculare ce pot să apară la orice vârstă, fără o distribuţie preferenţială spre un anumit sex, afectează vasele mici, arteriole, capilare şi cu predilecţie venulele postcapilare. Mecanismul lor de producere este considerat a fi urmarea depunerii în peretele vascular de complexe imune a căror geneză este în urma unei reacţii de hipersensibilizare. Antigenul declanşator poate fi de origină exogenă (microb, virus, medicament, substanţă proteică) sau endogenă (ADN, Ig, antigen tumoral).

Aspectul anatomopatologic este cel al unei inflamaţii acute sau cronice. În primul caz se întâlneşte un infiltrat cu celule polimorfonucleare care este distribuit în jurul şi în grosimea peretelui vascular. Cu aceeaşi topografie se întâlnesc resturi nucleare ale leucocitelor polimorfonucleare ce dau aspectul „unui praf cu care s-a pudrat leziunea". Acest aspect particular de urme nucleare poartă numele de leucocitoclazie. Ruperea integrităţii endoteliale permite extravazarea hematiilor, ceea ce dă caracterul palpabil al purpurei, caracter comun vasculitelor prin hipersensibilizare. În fazele cronice ale suferinţei, în infiltrat se întâlnesc în majoritate celule mononucleare.

Tabloul clinic este dominat de apariţia leziunilor în special pe tegumente, mai ales ale membrelor inferioare sau ale zonei sacrale (la bolnavi imobilizaţi). Ele sunt în majoritatea cazurilor constituite din elemente purpurice palpabile. Mai rar se pot întâlni macule, papule, vezicule, bule, noduli sau ulceraţii. Prezenţa lor provoacă senzaţie de arsură, înţepătură sau durere. Câteodată sunt pruriginoase. Apariţia în valuri succesive de leziuni lasă uneori arii tegumentare hiperpigmentate şi mai rar edematiate.

Atingerea altor organe este mai rară şi când se produce are expresie clinică mai redusă, comparativ cu alte tipuri de vasculite.

Vasculitele prin hipersensibilizare pot prezenta şi semne generale ca febră, alterarea stării generale, anorexie, mialgii, artralgii, cefalee.

Frecvent se întâlneşte leucocitoză moderată şi accelerare a VSH. Alte anomalii biologice sunt întâmplătoare şi pot exprima suferinţa unor organe afectate. Pentru diagnostic, de mare valoare este examenul histologic, avându-se în vedere şi uşurinţa practicării lui, datorită interesării aproape constante a tegumentelor.

PURPURA HENOCH-SCHÖNLEIN

Denumită și purpură anafilactoidă, ea apare mai ales la copii. Factorul etiologic când este identificat este frecvent un agent infecțios, un medicament, un aliment, o imunizare etc. Debutul bolii este acut, cu purpură palpabilă a membrelor inferioare și pe fese. Prezintă în plus febră, artralgii, semne și simptome gastrointestinale și elemente de glomerulonefrită. Dacă poliartralgiile sunt aproape constante, participarea digestivă apare la 70% dintre bolnavi și constă din dureri abdominale colicative, greață, vărsături, diaree sau constipație și uneori de melenă sau rectoragii. În ceea ce privește cointeresarea renală, aceasta se exprimă prin hematurie și prezența de cilindri hematici. Cu oarecare grad de specificitate se înscrie hipergamaglobulinemie ce interesează IgA. Această clasă de Ig se găsește în complexele imune din ser și din leziuni.

Suferința are o tendință marcată de vindecare spontană, iar majoritatea bolnavilor nu necesită tratament. Uneori boala apare în valuri care se succed în decurs de săptămâni sau mai rar luni. La puțini bolnavi suferința se cronicizează.

Bolnavilor cu recurențe multiple tegumentare sau cu suferințe severe viscerale li se recomandă corticoterapie la doze inițiale de 1 mg/kg/zi. Dozele se adaptează apoi evoluției clinice. În cazul insuccesului corticoterapiei se poate prescrie ciclofosfamidă în posologia anterior menționată. În unele cazuri fulminante se încearcă plasmafereza. Evident, în situația în care se recunoaște cauza, se aplică o terapie etiologică: întreruperea unei medicații, administrarea unui antibiotic sau excizia unui focar infecțios.

Purpura Henoch-Schönlein este considerată a avea conexiuni patogenice cu boala Berger (nefropatia cu IgA). Această suferință renală, care deseori este precedată de o faringită, se caracterizează prin episoade de hematurie macroscopică, semne subiective necaracteristice (subfebră, mialgii, lombalgie), depozite mezangiale de IgA. Boala Berger este considerată ca o formă monosimptomatică a purpurei Henoch-Schönlein, dar spre deosebire de aceasta este lipsită de purpură, artralgii și dureri abdominale. În ambele suferințe, la peste 90% dintre bolnavi, în capilarele dermice din zone tegumentare sănătoase sau suferinde (de pe fața volară a antebrațului), se găsesc depozite de IgA, properdină, IgG, piesa secretorie a IgA, C_3 dar nu C_{1q} și C_4.

ALTE CAUZE DE VASCULITE PRIN HIPERSENSIBILIZARE

Boala serului reprezintă o situație ideală de studiu pentru efectele existenței complexelor imune circulante. Ea se realizează în cazul administrării repetate de proteine heterologe, preparate de sânge, dar acum mai frecvent

postmedicamentos. Se consideră că medicamentele acționează ca haptenă ce se fixează pe proteinele plasmatice, făcându-le pe acestea antigenice pentru organism. Printre medicamentele mai des utilizate care pot determina boala serului se înscriu penicilina, streptomicina, sulfonamidele, PAS, fenilbutazona, hidantoina etc. Simptomatologia clinică este dominată de febră, urticarie, adenopatie, proteinurie, mai rar aparând artrite, neuropatie, vasculite. Când apar fenomene vasculitice, acestea afectează mai ales segmentul venular al vaselor mici.

Deseori vasculitele apar secundar altor boli. În majoritatea bolilor de colagen se descriu fenomene inflamatoare ale venulelor, dar cel mai frecvent ele apar în lupusul eritematos sistemic și în poliartrita reumatoidă. Localizarea este preferențial tegumentară iar biologic prezența de crioglobuline este aproape constantă.

Între stările maligne care înscriu cel mai des în mod secundar fenomene vasculitice se numără cele care se însoțesc de perturbații ale proteinelor serice ca în cazul limfo și/sau reticulosarcomului și în multe dintre situațiile în care se detectează crioglobuline.

Vasculite se mai întâlnesc în asociere cu endocardita bacteriană subacută, hepatita cronică activă, ciroza biliară primitivă colita ulceroasă iar cu incidență mai redusă și în alte boli.

GRANULOMATOZA WEGENER

Granulomatoza Wegener este o vasculită necrotizantă produsă probabil printr-un mecanism imunologic complex, suferință care afectează în principal tractul respirator superior și inferior, rinichiul și vasele mici (artere și vene).

Boala se întâlnește mai des la indivizii HLA B8 și are un raport de incidență între sexe M/F = 1,3/1. Debutul bolii se înscrie în majoritatea cazurilor în jurul vârstei de 40 de ani.

Existența a două tipuri de leziuni, infiltrat inflamator cu celule polimorfonucleare și granuloame, ambele dezvoltate în grosimea peretelui vascular, sugerează că această afecțiune se produce printr-un dublu mecanism. El ar suma cele două moduri de hipersensibilizare: humorală (complexe imune) și celulară. Ambele mecanisme ar acționa simultan sau succesiv, răspunsul granulomatos putând să apară și în zonele de inflamație trenantă indusă de complexele antigen-anticorp. Leziunile de tip inflamator produse prin complexe imune sunt identice cu cele întâlnite în poliarterita nodoasă, cu distrucții de musculară și de lamine elastice, dar fără dezvoltarea de microanevrisme. Leziunile de tip granulomatos se dezvoltă atât în grosimea peretelui vascular cât și extravascular. Ele sunt formate din celule mononucleare, polinucleare înconjurate de fibroblaști,

histiocite, celule-gigant. Central se înscrie o plajă de necroză (zone infarctizate) dând uneori aspectul de abces sau infarct supurat.

Cu cea mai mare incidenţă (95%) leziunile se întâlnesc în tractul respirator superior şi inferior, sugerând că antigenul implicat ar avea acces pe cale aeriană. În sinusuri şi nazofarinx inflamaţia este de tip granulomatos şi uneori şi vasculitic. Se produc astfel ulceraţii mucoase şi deformări osoase (oasele nasului în special). Aceste leziuni se exprimă clinic prin rinoree cu secreţii mucoase, purulente, sanguinolente, otită medie datorită obstrucţiei prin granulom a trompei lui Eustachio, dureri regionale. Prezenţa granulomului în ductul aerian poate induce atelectazie. Localizarea parenchimatoasă pulmonară este de tip nodular, infiltrativ, cu noduli mici, rareori atingând 5-6 cm în diametru, distribuiţi bilateral, deseori excavându-se central. Tusea, dispneea, hemoptizia atestă interesarea pulmonară. Examenul radiologic este modificat precoce, uneori cu leziuni pasagere. Rar se detectează pleurezie şi aproape niciodată adenopatie hilară.

Afectarea renală (la 85% bolnavi) are ca suport anatomopatologic elemente de glomerulonefrită focală necrotizantă exprimată prin proteinurie şi hematurie, sau modificări proliferative semilunare (crescents) traduse clinic prin dezvoltarea rapidă a unei insuficienţe renale. În lipsa unui tratament, leziunile focale necrotizante evoluează spre proliferări semilunare. Cazurile netratate îşi definesc prognosticul în funcţie de evoluţia atingerii renale. Deşi există o suferinţă glomerulară, aceasta evoluează de regulă fără hipertensiune arterială.

În tabloul general clinic, în ordine descrescătoare a frecvenţei (60%) apar suferinţele oculare: dacriocistita, conjunctivita, episclerita, uveita, proptosis, vasculită a nervului optic etc., în mare majoritate produse prin inflamaţie cu formare de granulom.

Leziunile tegumentare (45%) se descriu ca papule, vezicule, purpură palpabilă, noduli subcutani, ulceraţii.

Afectarea sistemului nervos (25%) este urmarea vasculitei cerebrale şi nevritelor produse prin interesarea vasa nervorum cu expresie clinică extrem de variabilă.

Implicarea cordului este rară (12%), iar când apare se manifestă mai frecvent ca pericardită şi coronarită.

Spre deosebire de periarterita nodoasă şi de angeita granulomatoasă Churg-Strauss, manifestările digestive şi hepatice sunt excepţional de rare, iar perforaţiilor li se atribuie în special o cauza medicamentoasă.

Toate aceste semne de afectare de organ sunt însoţite de alterarea stării generale, de artralgii, anorexie, pierdere ponderală, febră (produsă de boală sau de grefele infecţioase), elemente nespecifice de exprimare a unui proces inflamator.

Examenele de laborator nu au nimic specific şi nu reprezintă un suport pentru diagnosticul pozitiv decât în prezenţa unui tablou clinic sugestiv. Se înscrie

anemie moderată, leucocitoză, hipergamaglobulinemie, prezenţa de complexe imune circulante, creşteri ale VSH. În fazele acute de boală în ser se întâlnesc anticorpi împotriva unor proteine din granulele intracitoplasmatice azurofile ale neutrofilelor. De valoare diagnostică mare este examenul anatomopatologic al biopsiei din zonele suferinde. El evidenţiază leziuni granulomatoase şi vasculitice.

Pentru un diagnostic pozitiv trebuie eliminate alte suferinţe care prezintă granulom. Între acestea cele mai frecvente sunt sarcoidoza (granulom fără necroza centrală), tuberculoza. Mai rar se pune în discuţie diferenţierea de **granuloma gangrenosum** (sinonim cu midline granuloma, granulom malign) care afectează de asemenea tractul respirator superior şi faţa. Cele două afecţiuni se diferenţiază prin faptul că în boala Wegener nu este cointeresată faţa şi în plus în midline granuloma nu se întâlnesc elemente de vasculită. De granulomatoza limfomatoidă (boală infiltrativă şi nu inflamatoare a peretelui vascular), cu care are puncte comune afectarea pulmonului, a pielii, a sistemului nervos central şi a rinichiului, granulomatoza Wegener se deosebeşte prin faptul că infiltratul prezent în peretele vascular este format din celule mononucleare atipice, în special limfocite T. În jumătate dintre cazurile granulomatozei limfomatoide evoluţia este spre limfoame maligne.

Evoluţia spontană a bolii este rapidă spre agravare, supravieţuirea la un an fiind sub 15%. În prezent suferinţa beneficiază de un tratament eficient.

Medicamentul de elecţie este ciclofosfamida administrată oral în doze de 2 mg/kg/zi sub control săptămânal al leucogramei. Durata tratamentului este de aproximativ 1 an de la remiterea fenomenelor clinice, după care posologia se scade treptat. Intoleranţa sau apariţia fenomenelor secundare (cistită, leucopenie) obligă la schimbarea drogului cu azatioprina care se administrează în aceleaşi doze, după aceeaşi schemă. În cazul afectării nervoase sau pulmonare severe cu hipoxemie se recomandă pentru câteva zile la începutul tratamentului doze de ciclofosfamidă de 4 mg/kg/zi. Se revine apoi la dozele iniţiale. În cazurile supraacute sau de apariţie a fenomenelor secundare la ciclofosfamidă se indică adaosul de preparate cortizonice. Administrarea simultană de prednison (1 mg/kg/zi) permite scăderea dozelor medicaţiei imunosupresoare. Durata corticoterapiei este lungă, de ordinul a 12-15 luni. Recăderile de boală pot să apară la intervale mari de timp (ani) de la întreruperea tratamentului sau nu mai apar deloc, considerîndu-se în acest caz o vindecare totală. În cazul recăderilor se indică aceeaşi atitudine terapeutică.

ARTERITA TEMPORALĂ

Denumită şi arterita cu celule-gigant sau boala Horton, această formă de vasculită interesează arterele mari şi medii, protejând arteriolele. Incidenţa maximă a bolii este în jurul vârstei de 60 de ani. Afectează cu predilecţie arterele

carotide externe şi preferenţial artera temporală superficială. Uneori este interesată şi aorta.

Examenul microscopic evidenţiază un proces de panarterită subacută segmentară polifocală, având zone indemne între segmente arteriale sănătoase. Infiltratul inflamator cu limfocite, plasmocite, celule macrofagice gigante, proliferarea intimală şi fragmentarea de membrană elastică internă sunt caracteristice. Se produce o îngustare a lumenului arterial cu consecinţe ischemice.

Semnele clinice sunt dominate de cefalee; mai rar apar dureri ale scalpului, claudicaţie a muşchilor limbii şi a muşchilor maseteri (interesare ale ramurilor a.faciale),scăderea acuităţii vizuale (afectarea a.oftalmice). Când apare orbirea bruscă, aceasta este urmarea nevritei optice produsă prin afectarea vaselor ce irigă nervul optic. Diplopia tranzitorie este consecinţa ischemiei muşchilor extraoculari. Se înscriu în plus alterarea stării generale, oboseala, anorexie, pierdere ponderala, transpiraţii, artralgii, toate semne clinice lipsite de specificitate.

Tabloul biologic este cel al unei inflamaţii nespecifice, cu VSH crescută, anemie hipocromă prin utilizare deficitară a fierului şi anomalii ale probelor biologice hepatice (mai ales creşteri ale fosfatazei alcaline) dar cu un examen histologic hepatic normal. Se mai înscriu uneori valori mari de IgG, ca şi prezenţa de complexe imune.

Diagnosticul pozitiv este foarte mult uşurat de existenţa unor nodozităţi pe a.temporală. În absenţa acestora, arteriografia carotidei externe şi a ramurilor ei poate indica stenozări zonale şi/sau porţiuni dilatate atât pe traiectul principal cât şi pe cel al ramurilor sale: a.occipitală, linguală, facială, maxilară internă. Explorarea este utilă mai ales pentru a indica locul exact în care să se execute biopsia de arteră, pentru ca dacă aceasta este făcută la întâmplare rezultatul este frecvent neconcludent.

În evoluţia bolnavilor cu arterită cu celule gigante, la 60% dintre cazuri se înscriu episoade de polimialgie reumatică. Reciproca nu este însa identică pentru că numai 10% dintre bolnavii cu polimialgie reumatică prezintă la examenul microscopic semne de arterită temporală.

Boala beneficiază de corticoterapie. Prednisonul se administrează la debut în doze mari (40-60 mg/zi). Scăderea este dictată de evoluţia clinică şi biologică a sindromului inflamator. Cu o doză de întreţinere (7,5-10 mg/zi) se continuă tratamentul timp de 1-2 ani, pentru a preveni recăderile. În acest caz prognosticul bolii este bun.

POLIMIALGIA REUMATICĂ

Polimialgia reumatică este socotită a fi o variantă clinică sau topografică a arteritei cu celule-gigant. Ambele suferinţe au în comun întregul aspect

histopatologic (panarterită cu infiltrat mononuclear şi cu frecvente celule-gigant, proliferare intimala şi fragmentare a membranei elastice interne) ce se înscrie pe vase de aceleaşi dimensiuni. Deosebirile sunt determinate de teritoriul diferit de dezvoltare a inflamaţiei vasculare. În cazul polimialgiei reumatice sunt afectate în mod principal arterele mari şi mijlocii care irigă musculatura centurilor membrelor superioare şi inferioare, coapselor, feselor sau cefei. Suferinţa este de etiologie necunoscută. Se consideră că mecanismul imunităţii mediate celular ar reprezenta modalitatea de producere a bolii. Ca şi arterita cu celule-gigant, apare la vârstnici, mai des la femei şi aproape constant la rasa albă.

Simptomatologia exprimă inflamaţia şi defectul de irigaţie al regiunii şi se manifestă prin redoare, dureri musculare (uneori violente care sunt mai intense dimineaţa dar care se pot atenua pe parcursul zilei), scăderea câteodată foarte marcată a forţei musculare care împiedică ridicarea braţelor sau chiar ridicarea din pat în poziţie ortostatică, fenomene întâlnite şi în cazul polimiozitei. Un caracter clinic care trebuie remarcat este simetria zonelor suferinde. În plus, se întâlnesc aceleaşi semne generale ca în cazul arteritei cu celule-gigant. Examenul clinic obiectiv este sărac în date.

Dintre examenele paraclinice, artroscopia şi histopatologia pot arăta elemente de sinovită. Oarecum caracteristică este o creştere majoră a VSH care deseori depăşeşte 100 mm la prima oră. Modificările celorlalţi parametri biologici sunt ca în arterita cu celule-gigant.

Tratamentul de indicaţie absolută este cel cortizonic. Efectul său este extrem de prompt, beneficiile observându-se chiar la 24 ore. Prednisonul se administrează în doze mici (10-20 mg/zi). La 10-14 zile doza se poate micşora la 5-7,5 mg/zi. Tratamentul poate dura până la un an, iar retragerea lui se poate face sub acoperire de antiinflamatoare nesteroidiene.

BOALA TAKAYASU

Este o boală rară care are o frecvenţă mai mare în Orientul Îndepartat unde se întâlneşte mai frecvent la femeile tinere. Mai este denumită şi aorto-arterită nespecifică sau sindromul arcului aortic. Suferinţa se caracterizează prin inflamaţia peretelui arterelor mari şi medii, având o predilecţie pentru cârja aortică şi pentru emergenţa vaselor mari, carotide şi subclavii. Ca şi în situaţiile anterioare este vorba de un infiltrat cu celule mononucleare şi gigant, de proliferare intimală şi fibroză, de cicatrizare a mediei, de degenerescenţă a laminei elastice interne. Îngustarea luminală se produce fie prin simpla cicatrizare fie prin tromboză. Se compromite astfel fluxul sanguin în teritoriile subiacente, ceea ce explică o parte dintre semnele clinice: lipsa pulsului la arterele radiale (de unde şi denumirea de boala fără puls), semne nervoase şi oculare (prin afectarea

originii a.carotide), hipertensiune arterială (prin interesarea emergenţelor a.renale), lipsa pulsului în alte zone pentru că suferinţa poate să se dezvolte şi în alte teritorii arteriale (de ex. a.femurale). În plus prezintă toate semnele generale comune tuturor suferinţelor arteriale inflamatoare menţionate.

În afara examenelor de laborator amintite la celelalte arterite, se înscrie o hiperimunoglobulinemie cu detectarea frecventă de anticorpi antiperete aortic.

Supoziţia diagnostică ridicată de examenul clinic poate fi confirmată prin arteriografie şi/sau aortografie, unde se observă stenozări de diverse grade, dilataţii poststenotice, anevrisme, neregularităţi ale peretelui vascular.

Tratamentul de elecţie este cel cortizonic care se administrează un timp îndelungat într-o posologie de 40-60 mg/zi. În cazul unei rezistenţe la această terapie se poate încerca suplimentarea cu ciclofosfamidă (2 mg/kg/zi).

Lipsa unor studii populaţionale, datorate rarităţii bolii, nu a permis până în prezent o apreciere şi o selectare a unei atitudini terapeutice ideale.

BOALA KAWASAKY

Denumită şi sindrom adenopatic cutaneo-mucos, boala Kawasaky apare mai frecvent la copil în jurul vârstei de 5 ani. Suferinţa este înscrisă în rândul vasculitelor deoarece la aproximativ 10% dintre cazuri se produce inflamaţie a peretelui arterelor coronare. Unii autori consideră boala ca o variantă a poliarteritei nodoase care se produce la copil, mai ales pentru faptul că examenul microscopic arată proliferare a intimei şi infiltrat cu celule mononucleare şi mai rar prezenţa de celule gigant. Uneori sunt detectate multiple anevrisme mici ale peretelui arterial coronar şi tromboze intravasculare.

Expresia clinică a bolii este dominată de debutul acut, febril, de prezenţa adenopatiei nesupurative şi de congestia conjunctivelor oculare, eritemul mucoaselor şi tegumentelor, mai ales al cavităţii bucale, buzelor şi limbii. Cointeresarea coronară este demonstrată clinic prin detectarea tulburărilor de ritm, a miocarditei, pericarditei sau fenomenelor anginoase, mai rar producându-se infarct acut de miocard.

La cele mai multe cazuri, administrarea *iv* de gamaglobulină (400 mg/kg/zi câteva zile) reduce mult frecvenţa interesării coronare. Ca medicament antiinflamator se foloseşte aspirina, unii autori contraindicând corticoterapia şi tratamentul anticoagulant.

În marea majoritate a situaţiilor (peste 95%), prognosticul bolii este favorabil.

ALTE TIPURI DE VASCULITE

Datorită cointeresării inflamatoare a peretelui arterial, în rândul vasculitelor mai sunt înscrise şi alte boli.

Sindromul Behçet este o suferinţă multisistemică ce se exprimă clinic prin ulceraţii genitale, orale şi uveită. Prezenţa aproape constantă a complexelor imune serice este factorul care determină probabil interesarea venoasă (tromboflebită superficială sau profundă) şi uneori arterială (aortită, anevrisme arteriale, tromboze).

Eritemul nodos este o vasculită a venelor mici manifestată prin apariţia în derm şi în ţesutul subcutan de noduli dureroşi. Procesul este considerat a fi urmarea unui fenomen de hipersensibilizare.

În alte situaţii procesele vasculitice apar localizate numai în anumite organe, ca de exemplu în sistemul nervos central, ochi.

Un caz particular îl reprezintă **trombangeita obliterantă Buerger** în care deşi primul eveniment pare a fi tromboza vasculară, intensitatea răspunsului inflamator care se dezvoltă ca şi afectarea vasa vasorum din peretele arterial pot înscrie suferinţa în rândul vasculitelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Bunch T.W.-Vasculitis-in „Textbook of internal medicine" 1st Ed-Kelley (Ed)-Lippincott 1989p.1019
2. Conn D.L.-Systemic necrotizing vasculitis-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (Ed)-Arthritis Foundation 1988 p.124
3. Even P.,Sors H.,Venet A.-Angeite granulomateuse de Churg et Strauss, granulomatose de Wegener et vascularites pulmonaires apparentees- in „Maladies systemiques" 2eme Ed-Kahn, Peltier (Eds)-Flammarion 1985 p.446
4. Fauci A.S.,Leavitt R.Y.-Vasculitis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.1166
5. Fauci A.S.-The vasculitis syndromes-in „Harrison's principles of internal medicine" 12 Ed-Wilson, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Fauci (Eds)-McGraw Hill 1991 p.1456
6. Godeau P., Guillevin L.-Periarterite noueuse systemique- in „Maladies systemique" 2eme Ed-Kahn, Peltier (Eds)-Flammarion 1985 p.414
7. Haynes B.F.-Wegener's granulomatosis and midline granuloma- in „Cecil txtbook of medicine" 19th Ed-Wyngarden,Smith,Bennett (Eds) -Saunders 1992 p.1541
8. Healey L.A.-Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.1234
9. Hunder G.G-Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (Ed)-Arthritis Foundation 1988 p.134
10. Hunder G.G.-Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis-in „Cecil textbook of medicine" 19th Ed-Wyngaarden, Smith, Bennett (Eds)-Saunders 1992 p.1541

14 SINDROMUL RAYNAUD

Sindromul Raynaud reprezintă un spasm reversibil al arteriolelor și arterelor extremităților manifestat printr-o modificare de culoare, fenomen care se desfășoară în trei faze și care este însoțit de durere locală.

Etiopatogenia suferinței este neștiută. S-au argumentat multiple și variate ipoteze cauzale ca:

— hipertonie simpatică;

— hiperreactivitate a receptorilor vasculari la substanțe constrictoare circulante: serotonina, norepinefrina, tromboxan A2;

— eliberare de endotelină, polipeptid derivat din endoteliu care produce un efect constrictor puternic și susținut;

— anomalii reologice produse prin creșterea viscozității sanguine (crioglobulinemie), creșterea de fibrinogen, creșterea betatromboglobulinei;

— prezența aglutininelor la rece.

Atacurile de Raynaud sunt declanșate de expunerile la frig sau de stări emoționale, sau spontan fără o cauză aparentă. Vasoconstricția bruscă și brutală arterială determină o scădere a fluxului sanguin cutanat ce dă tegumentului o culoare palidă. În faza a doua cianotică se produce o deoxigenare excesivă a sângelui din capilarele dermului și în alte vase în care fluxul sanguin este redus. Cea de a treia fază, faza hiperemică, este urmarea vasodilatației și umplerii rapide cu sânge arterial. Repetarea atacurilor duce la apariția de modificări morfologice ale arterelor. S-au observat îngustări luminale cu scleroză și cu trombi organizați. Celulele endoteliale ale capilarelor dermului sunt tumefiate și au un număr crescut de filamente intracitoplasmatice. Cel mai frecvent sunt afectate degetele mâinii și mai rar, în ordine descrescătoare a frecvenței, degetele picioarelor, nasul, urechile și foarte rar mameloanele.

Vasoconstricția de frig poate să dea fenomene clinice asemănătoare, dar nu se însoțește de cianoză și se ameliorează spectacular la căldură.

În cazul unor suferințe vechi se pot găsi distrofii unghiale, ulcerații, cicatrici punctiforme ale pulpelor degetelor, dar aceste tulburări trofice nu sunt urmarea unor suferințe de artere mari pentru că acestea sunt permeabile la palpare.

Sindromul Raynaud poate să apară primar, fără o cauză identificabilă sau poate să apară secundar, ca urmare a asocierii cu diverse condiții ca de exemplu:

— boli ale țesutului conjunctiv: scleroza sistemică, lupusul eritematos diseminat, boala mixtă a țesutului conjunctiv, poliartrita reumatoidă, poli și dermatomiozita;

— compresii neurovasculare: coasta cervicală, sindromul de tunel carpian;

— boli ale măduvii spinării;

— boli arteriale: trombangeita obliterantă, arterioscleroza, vasculite;

— anomalii sanguine: crioglobulinemie, criofibrinogenemie, aglutinine la rece, policitemie, gamapatii monoclonale;

— medicamente: metisergid, derivaţi de ergotamină, substanţe betablocante;

— diverse profesiuni cu supuneri la percuţie şi la vibraţii ca cele de la ciocanul pneumatic, fierăstrăul mecanic, sau profesiuni cu manipulări de clorură de vinil.

Diagnosticul sindromului Raynaud este clinic. Uneori este nevoie de a provoca apariţia semnelor clinice prin imersia mâinii într-un vas cu apă care conţine cuburi de gheaţă. Între examenele de laborator care ar ajuta la identificarea tulburărilor asociate se numără cele care cercetează anomaliile biologice specifice bolilor respective.

Printre recomandările principale care trebuie să fie date unui asemenea bolnav se numără interzicerea fumatului, evitarea contactului cu obiecte reci, purtarea de mănuşi sau îmbrăcăminte călduroasă în timpul sezonului rece, interzicerea medicamentelor vasoconstrictoare, a celor betablocante. Tratamentul condiţiilor asociate, făcut prin mijloace medicamentoase sau chirurgicale specifice, are de obicei rezultate favorabile. Ca tratament specific sindromului Raynaud se recomandă administrarea de medicamente blocante ale canalelor de calciu ca nifedipina în doza de 10-20 mg x 3/zi, sau oricare alt preparat. Alte medicamente folosite sunt prazosin (1-5 mg x 2/zi), fenoxibenzamina, rezerpina (0,1-0,5 mg/zi), alfametildopa, guanetidina. Administrarea intraarterială de rezerpina (0,1-1 mg) sau tolazolin, cu ocluzia venelor de întoarcere, este limitată de durata scurtă a acţiunii. Cu efecte favorabile se înscriu unguentele cu nitroglicerină identice cu cele folosite în patologia coronariană. Simpatectomia chimică periarterială are efecte favorabile dar de foarte scurtă durată. Cea chirurgicală a fost abandonată din cauza efectelor tardive total nesatisfăcătoare. Recent s-au introdus în terapia sindromului Raynaud prostaglandinele (PGE1, PGE2, PGI2) sau substanţe analoage (misoprostol, isoprost). Răspunsul la tratament depinde de aplicarea întregului set de recomandări protective şi de aplicarea conştiincioasă a medicaţiei, ca şi de prezenţa, severitatea şi tratamentul specific al bolilor asociate.

BIBLIOGRAFIE

1. Biondi G.M.-Incresed plasma endothelin levels in patients with Raynaud's phenomenon- N. Engl. J.Med. 1991/324/1139
2. Creager M.A., Dzau V.J.-Vascular disease of the extremities-in „Harrison's principles of internal medicine" 12th Ed- Wilson, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Fauci (Eds)-McGraw Hill 1991 p.1018
3. Kontos H.A.-Vascular diseases of the limbs-in „Cecil textbook of medicine" 19th Ed-Wyngaarden, Smith, Bennett (Eds)-Saunders 1992 p.355
4. Seibold J.R.-Management of Raynaud's phenomenon and scleroderma- in „Textbook of internal madicine" 1st Ed-Kelley (Ed)- lippincott 1989 p.1103
5. Spencer-Green G.-Raynaud's phenomenon-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases"2nd Ed-Katz(Ed)-Lippincott 1990 p.510

15 SPONDILARTROPATII SERONEGATIVE

Spondilartropatiile seronegative sunt reprezentate de un grup de artropatii inflamatoare distincte față de poliartrita reumatoidă. Prefixul „spondil" subliniază afectarea frecventă a coloanei vertebrale, iar termenul „seronegativ" implică absența factorului reumatoid. Sub această entitate sunt incluse: spondilita anchilizantă, sindromul Reiter, artropatiile reactive determinate de *Yersinia*, *Salmonella*, *Campilobacter*, artropatia psoriazică, boala Wipple, sindromul Behçet, artropatii enteropatice (boala Crohn și colita ulceroasă). Cu excepția primelor două suferințe, celelalte sunt descrise în capitolele 23, 24, 25.

Deși sunt incluse boli distincte, termenul de spondilartropatie seronegativă poate fi folosit fie inițial la debutul bolii când nu poate fi pus un diagnostic cert, timpul fiind arbitrul necesar stabilirii diagnosticului, fie pentru desemnarea pe termen lung a bolii când aceasta nu evoluează spre o categorie specifică.

Criteriile de încadrare în spondilartropatii seronegative implică:

— predilecția pentru afectarea coloanei vertebrale și a articulațiilor sacroiliace;

— artropatii inflamatoare periferice diferite de cele din poliartrita reumatoidă, în sensul afectării asimetrice a articulațiilor mari, predominant la membrele inferioare;

— absența factorului reumatoid și a nodulilor reumatoizi;

— afectarea inflamatoare frecventă a inserțiilor fasciilor și tendoanelor pe os (entesopatie);

— manifestări frecvente extraarticulare cutanate, mucoase, oculare, intestinale;

— agregare strânsă familiară cu incidență crescută a HLA B27

SPONDILITA ANCHILOZANTĂ

Spondilita anchilozantă este o boală inflamatoare cronică care afectează predominant coloana vertebrală, procesul inflamator debutând frecvent la nivelul articulațiilor sacroiliace și progresând ascendent. Boala evoluează spre fibroză, osificare și anchiloza a coloanei vertebrale, proces reflectat în denumirea grecească a bolii „spondilos" = vertebră și „anchilos" = strâmb.

Suferința mai este cunoscută și sub numele de boala Marie Strumpell, boala Bechterew și pelvispondilita osifiantă.

Incidența bolii în populație variază în jur de 1%, fiind mai fecventă la bărbați decât la femei (raport 2,5/1).

ETIOPATOGENIE

În etiopatogenia bolii factorii genetici joacă un rol important, tiparul HLA B27 fiind întâlnit la 90-95% dintre pacienţi. Studii făcute pe subiecţi HLA B27 pozitivi au demonstrat că până la 20% dintre aceştia au simptome clinice şi radiologice de boală, sau numai modificări radiologice.

Distribuţia geografică a bolii urmează distribuţia HLA B27 în populaţie. Astfel boala este mai rară la negri şi japonezi unde tiparul HLA B27 variază în populaţie între 1-4%. În România fenotipul HLA B27 este întâlnit la 8-9% din populaţie.

Alături de factorii genetici, un rol important se acordă factorilor de mediu, respectiv infecţiilor. Iniţial s-a acordat importanţă infecţiilor genito-urinare, iar mai apoi s-a discutat implicarea *Klebsiellei pneumoniae*. Agentul infecţios a fost identificat la 70% dintre pacienţii cu spondilita anchilozantă în perioada activă de boală şi numai la 20% dintre cei în faza inactivă, incidenţa agentului infecţios pe lotul martor fiind de 16%.

Ipotezele legate de implicarea HLA B27 în patogenia bolii sugerează că acesta:

— acţionează ca receptor pentru agentul infecţios sau

— este un marker pentru gena răspunsului imun care determină susceptibilitatea la un factor de mediu sau

— prezintă similitudine antigenică cu un antigen străin, determinând un răspuns imun încrucişat. Această ultimă ipoteză este susţinută de detectarea unei secvenţe peptidice de 6 aminoacizi în structura *Klebsiellei* şi a HLA B27.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunile patologice reflectă un proces inflamator cronic caracterizat iniţial prin hipervascularizaţie şi infiltrare cu limfocite, plasmocite, macrofage. Leziunile inflamatoare menţionate au tendinţa de vindecare prin fibroză şi osificare.

Sunt afectate articulaţiile coloanei vertebrale, atât cele sinoviale diartrodiale (interapofizare şi costovertebrale), cât şi cele cartilaginoase nesinoviale (intervertebrale, manubriosternală, simfiza pubiană). Articulaţia sacroiliacă afectată precoce, posedă atât caracterele articulaţiei cartilaginoase, cât şi ale celei sinoviale. Articulaţiile periferice (şold, umar, genunchi) sunt interesate mai rar ca cele vertebrale.

Ţintele procesului inflamator sunt fibrocartilajul osului subcondral, ţesutul fibros al capsulei articulare, zonele de inserţie pe os a ligamentelor, aponevrozelor, fasciilor şi periostul.

Sinovita articulațiilor periferice și a celor diartrodiale are trăsături asemănătoare celei din poliartrita reumatoidă, cu deosebirea că formarea foliculilor limfatici este mai rar întâlnită în spondilita anchilozantă.

Modificările histologice precoce ce apar la nivelul articulației sacroiliace se caracterizează prin eroziuni ale cartilajului sacrat și iliac ce se extind și la osul subcondral, cu eroziuni ale acestuia. Ulterior se produce fibrozarea și calcificarea articulației sacroiliace.

Procese similare se petrec și la nivelul discului intervertebral cu fibroză și calcificarea regiunii periferice a inelului fibros sub forma unor spiculi. Prin unirea spiculilor a două vertebre vecine se formează sindesmofitul.

La locul inserției inelului fibros, pe marginea anterioară a corpului vertebral se produc eroziuni ce-i determină pierderea concavității. Ligamentul intervertebral anterior inflamat se fibrozează și apoi se calcifică. Inserțiile pe os ale ligamentelor, tendoanelor și capsulelor sunt inflamate, proces cunoscut sub numele de entesită. La acest nivel survin uneori eroziuni osoase și apoi se formeaza spiculi osoși. Entesopatiile sunt caracteristice tuturor spondilartopatiilor seronegative. În afară articulațiilor, procesul inflamator poate afecta țesutul uveal anterior, rădăcina aortei, leptomeningele și parenchimul lobului superior pulmonar.

SIMPTOMATOLOGIE

Tabloul clinic este dominat de durerea lombară care prezintă caracterele durerii tipice de cauză inflamatoare ce debutează insidios, este recidivantă și persistentă. Apare în special în jumătatea a doua a nopții și este de intensitate variabilă, însoțindu-se de redoare matinală. Durerea se ameliorează după exercițiu fizic și se agravează după repaus prelungit. Uneori durerii lombare i se asociază radiculalgie sciatică cu iradiere pâna în spațiul popliteu, recidivantă, bilaterală, apărând alternant (sciatică în basculă).

Într-un procent mic (20%) și mai ales la femei și copii boala debutează prin artrite periferice. Acestea sunt frecvent localizate la șold și genunchi.

Talalgiile acuzate frecvent de pacienți la începutul bolii sugerează prezența entesopatiei și sunt determinate de fasciita plantară sau tendinita achilliană. Examenul fizic evidențiază durere spontană și la presiune pe regiunea calcaneană sau pe articulațiile sacroiliace. Pentru evidențierea acestora din urmă, pacientul este așezat pe un plan dur fie în decubit lateral și se apasă pe aripa iliacă, fie în decubit ventral și se apasă sacrul cu podul palmei.

Diminuarea mobilității coloanei lombare este determinată la debutul bolii de contractura paravertebrală, secundară procesului inflamator, iar tardiv de fuziunea corpilor vertebrali.

Limitarea anteflexiei coloanei lombare este evaluată prin măsurarea indicelui deget-sol și prin manevra Schober. Într-una dintre variantele acestei

metode se marchează două repere osoase (unul, apofiza spinoasă L5 şi altul 10 cm mai sus). La omul sănătos această distanţă creşte cu minimum 5 cm în timpul flexiei maximale a coloanei vertebrale şi este sub 4 cm la bolnavul cu spondilită anchilozantă netratată. Flexia laterală este de asemenea mult limitată şi dureroasă. Odată cu progresia bolii, coloana se rigidizează iar lordoza lombară se şterge.

Deoarece pacientul tinde să-şi amelioreze durerile adoptând o poziţie antalgică în anteflexie, segmentul toracic capata o pozitie cifotică.

Afectarea articulaţiilor costovertebrale determină atât dureri toracice cât şi diminuarea expansiunii cutiei toracice, a cărei diferenţă de circomferinţă între inspir şi expir forţat scade sub normalul de minim 5 cm.

Afectarea coloanei cervicale face ca în final capul să capete o poziţie flectată, cu privirea îndreptată spre pământ. Pentru evidenţierea limitării mobilităţii acestei zone se efectuează manevrele bărbie-stern, occiput-perete, înclinări laterale şi mişcări de rotaţie ale capului.

Când prinderea articulaţiilor coxofemurale este severă, se poate ajunge la anchiloză articulară şi invaliditate.

Ca manifestare precoce nespecifică bolnavii pot prezenta pierdere ponderală.

Dintre manifestările extraarticulare, afectările oculare sunt cele mai frecvente, survenind la o treime dintre pacienţi. Episoade de uveită acută anterioară pot precede sau pot fi prezente în timpul sau după manifestările articulare inflamatoare. Se prezintă sub formă de pusee recurente care pot regresa spontan sau pot duce la orbire. Aortita ca urmare a inflamaţiei valvei şi rădăcinii aortei poate induce insuficienţă aortică. Fibroza în interiorul ţesutului de conducere al inimii este la originea tulburărilor de conducere. Fibroza pulmonară localizată mai ales la nivelul lobului superior poate fi silenţioasă clinic sau se poate manifesta prin dispnee şi tuse productivă. Formarea de chiste şi infecţiile cu *Aspergillus* pot determină hemoptizii. Manifestările renale sunt rare şi sunt urmarea amiloidozei sau a unei glomerulonefrite mezangiale cu depunere de IgA. Manifestările neurologice pot complica evoluţia bolii şi se produc prin compresie radiculară sau medulară dată de subluxaţii şi fracturi vertebrale. Sindromul de „coada de cal" poate fi şi rezultatul unei arahnoidite cronice.

MODIFICĂRI PARACLINICE

Explorările paraclinice confirmă sindromul inflamator prin evidenţierea accelerării VSH, pozitivitatea proteinei C reactive. Creşterea IgA şi a complexelor imune sugerează o imunitate aberantă. HLA B27 este pozitiv. Această determinare nu se face de rutină, ea fiind utilă la începutul bolii în cazurile de diagnostic incert.

Examenul radiologic reflectă modificările anatomopatologice care sunt precoce la articulaţiile sacroiliace şi joncţiunea dorsolombară. Modificările

sacroiliace pot fi prezente chiar la bolnavii fără durere, sau la cei cu manifestări articulare periferice. Sacroileita bilaterală este principalul criteriu de diagnostic radiologic. În funcție de stadiul de evoluție al bolii se va evidenția inițial pseudolărgirea spațiului articular datorită resorbției osoase subcondrale pe ambele versante iar ulterior scleroza periarticulară (osteocondensare) care subliniază eroziunile prezente și în final diminuarea interliniului articular. În stadiile avansate se produc punți osoase între sacru și iliac cu fuziunea completă și dispariția spațiului articular. Dintre modificările vertebrale precoce sunt de menționat:

— prezența sindesmofitului indus de calcificarea inelului fibros;

— aspectul pătrăt al vertebrelor pe radiografia lombară de profil datorită pierderii concavităților prin eroziunea marginilor anterioară, superioară și inferioară ale corpilor vertebrali;

— rectitudinea coloanei lombare.

Imaginea de coloană „de bambus" apare tardiv și este datorată prezenței sindesmofitelor, anchilozei osoase a articulațiilor interapofizare și calcificării ligamentelor interspinoase.

Pentru diagnosticul precoce al bolii se poate apela la scintigrafia cu Techneţiu (Tc 99 m) care va evidenția hipercaptarea trasorului la nivelul articulației inflamate și la tomografia computerizată axială.

Pentru diagnosticul pozitiv sunt enumerate 5 criterii clinice și 2 radiologice care sunt:

1. durere lombosacrată cu durată mai mare de trei luni, neameliorată de repaus;
2. durere și rigiditate a coloanei toracice;
3. limitarea expansiunii cutiei toracice;
4. limitarea mobilității coloanei lombare;
5. irita sau iridociclita acută în trecut sau prezent;
6. sacroileita bilaterală radiologic;
7. prezența sindesmofitului.

Diagnosticul pozitiv se pune folosind 4 din cele 5 criterii clinice sau criteriul 6 radiologic și unul clinic.

FORME CLINICE

Spondilita anchilozantă se poate prezenta sub mai multe aspecte clinice. Câteva dintre acestea ar fi următoarele:

— forma tipică cu debut lombosacrat și evoluție ascendentă;

— forma descendentă cu debut cervical;

— forma bipolară cu afectarea coloanei cervicale și a articulației sacroiliace;

— forma periferică cu modificări discrete la nivelul coloanei lombare, numită şi forma rizomelică sau scandinavă;

— forma fără sacroileită.

Vârsta debutului bolii are mare importanţă asupra formei clinice. Astfel debuturile timpurii în copilărie şi adolescenţă sunt dominate de afectarea articulaţiilor periferice şi în special a articulaţiei coxofemurale.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Cea mai frecventă confuzie se poate face cu hernia de disc. Caracterele durerii manifestate prin debut brutal, agravată de efort şi calmată de repaus orientează diagnosticul care va fi confirmat de radiografie sau tomodensimetrie. Spondiloza hiperostozantă reprezintă un diagnostic clinic dificil. Bolnavii prezintă dureri vertebrale şi limitarea marcată a mişcărilor în segmentele afectate, dar expansiunea cutiei toracice este normală, articulaţiile costovertebrale nefiind lezate. Radiologic se evidenţiază prezenţa osteofitelor. Acestea au o poziţie transversală, sunt grosolane, iar când fuzionează sunt distanţate de corpii vertebrali, spre deosebire de sindesmofite care sunt fine şi sunt în axul coloanei. Diagnosticul diferenţial al spondilitei anchilozante include şi pe cel al celorlalte spondilartropatii.

EVOLUŢIE

Boala are o evoluţie îndelungată cu exacerbări şi remisiuni spontane sau terapeutice. Rar, evoluţia este gravă şi progresivă spre anchiloză. Cu cât debutul bolii este mai precoce cu atât evoluţia este mai severă. 15% dintre bolnavii cu spondilită debutată la vârsta de 15-16 ani vor necesita în următorii 15 ani proteză de şold. Prezenţa manifestărilor extraarticulare ca irita acută, amiloidoza secundară sau o evoluţie rezistentă la tratament întunecă prognosticul bolii.

TRATAMENT

Terapia vizează calmarea durerii, reducerea inflamaţiei, menţinerea mobilităţii coloanei vertebrale şi prevenirea anchilozei. Pentru menţinerea mobilităţii coloanei se recomandă gimnastica medicală şi practicarea unor sporturi ca înot, schi fond. De asemenea dormitul este bine să se facă pe pat tare, fără pernă.

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene permit efectuarea exercițiilor fizice, diminuând inflamația și implicit durerea și contractura paravertebrală. Dintre antiinflamatorele nesteroidiene eficacitatea cea mai mare o au derivații pirazolonici. Fenilbutazona în doză de 300-600 mg/zi repartizată în 2-3 prize după mese, timp de 7-10 zile, este extrem de eficace. Utilizarea drogului este însă limitată de efectele sale secundare, uneori extrem de grave, ca agranulocitoza care poate să apară în special la tineri, la 3-6 săptămâni de la începerea curei, sau anemia aplastică care survine însă frecvent la vârstnici. Administrarea fenilbutazonei impune alături de urmărirea hemogramei, determinarea greutății corporale și a tensiunii arteriale luând în considerație retenția hidrosalină importantă pe care o induce drogul. Uneori medicamentul produce iritație gastrică cu activarea ulcerului gastroduodenal și favorizarea complicațiilor acestuia.

Medicamentul cel mai folosit este indometacinul în doză de 75-100 mg/zi. Dintre efectele sale adverse nespecifice sunt de menționat cefaleea, vertijul și stările depresive în special la vârstnici.

Celelalte antiinflamatoare nesteroidiene sunt mai puțin eficace și sunt folosite atunci când indometacinul și fenilbutazona nu sunt tolerate. Glucocorticoizii au o eficacitate scăzută și sunt utilizați în administrare locală în caz de irită acută. Radioterapia vertebrală, deși este eficace, nu se mai recomandă din cauza riscului de a induce leucemie. În formele invalidante se recomandă tratament ortopedic și chirurgical (osteotomii, artroplastii).

BIBLIOGRAFIE

1. Arnett F.C.-Spondylarthropathies-in „Textbook of internal medicine" 1st Ed-Kelley (Ed) -Lippincott 1989 p.986
2. Arnett F.C.-Seronegative polyarthritis-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen,Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.221
3. Ball G.V.-Ankylosing sondylitis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.934
4. Calin A.-Ankylosing spondylitis-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz(Ed)-Lippincott 1990 p.423.
5. Taurog J.D., Lipsky P.E.-Ankylosing spondylitisand reactive arthritis- in „Harrison's principles of internal medicine" 12th Ed- 6.Wilson,Braunwald,Isselbacher,Petersdorf,Fauci (Eds)-McGraw Hill 1991 p.1451

SINDROMUL REITER

Suferința constă în asocierea unei artrite cu uretrită și/sau cevicită și conjunctivită.

Artrita domină tabloul clinic al bolii și este o artrită reactivă caracterizată printr-o inflamație aseptică articulară, secundară unei infecții extraarticulare. Modificările patologice observate la nivelul sinovialei sunt nespecifice și constau în formele acute de boală în hiperemie, edem și infiltrație cu polimorfonucleare. În formele cu evoluție prelungită modificările histologice sunt similare celor din poliartrită reumatoidă.

În **etiologia** bolii sunt implicați germeni a căror poartă de intrare este digestivă sau genitală. *Chlamidia trachomatis* și *Mycoplasma* sunt agenții infecțioși cel mai frecvent întâlniți în sindromul Reiter postvenerian, iar *Shigella dysenteriae* și *flexneri*, *Salmonella enteridis*, *Yersinia enterocolitică* și *Campylobacter jejuni* sunt responsabili de forma postdizenterică.

Predispoziția genetică pentru boală este susținută de prezența HLA B27 la 65-90% dintre bolnavi. Sindromul Reiter care survine după infecții venerice este mai frecvent la bărbații tineri și este subdiagnosticat la femei la care uretrita și cervicita sunt adesea inaparente clinic. Varianta postdizenterică apare cu frecvență egală la ambele sexe, precum și la bătrâni și copii. Se apreciază că 1% din numărul persoanelor cu uretrită negonococică și 0,2% dintre bolnavii cu dizenterie cu *Shigella flexneri* pot face sindrom Reiter.

Manifestările clinice sunt reprezentate de triada uretrită, artrită și conjunctivită cărora li se pot asocia manifestări cutaneomucoase și mai rar manifestări neurologice și cardiace.

Uretrita este prezentă indiferent de poarta de intrare a germenelui și poate fi prima manifestare a bolii sau poate să apară după o dizenterie. Se manifestă prin disurie și secreție uretrală mucoasă sau mucopurulentă. Uneori uretrita este omisă din descriere de către bolnav. La femeie este discretă sau total asimptomatică, făcând diagnosticul dificil. Alteori uretrita poate să fie însoțită de cistită hemoragică, prostatită și orhiepididimită. Afecțiunile gonococice pot coexista cu uretritele nespecifice ale sindromului Reiter. Leziunile cutaneomucoase ale glandului și uretrei, ca balanita circinată și eroziunile perimeatice, pot însoți uretrita.

Artrita este întâlnită la aproape toți bolnavii, manifestările reumatologice fiind dominante și persistente cel puțin o lună. Artrita debutează brusc, este asimetrică, frecvent oligoarticulară și mai rar mono sau poliarticulară. Sunt afectate predominant articulațiile membrelor inferioare (genunchi, glezne, metatarso-falangiene, interfalangiene). Artrita este frecvent acută, articulația afectată fiind roșie, tumefiată și dureroasă.

Manifestările articulare sunt însoţite de suferinţe entesopatice ca tendinita achiliană, fasciita plantară, ceea ce explică talalgiile, precum şi periostita digitală responsabilă de tumefacţia şi forma degetelor „în cârnat".

Afectarea articulaţiei sacroiliace survine doar la 20% dintre bolnavi şi este adesea asimetrică.

Conjunctivita este bilaterală şi se rezolvă în decurs de câteva zile sau săptămâni. Rareori pacienţii pot prezenta uveita anterioară (iridociclita) sau posterioară, cheratită superficială sau nevrită optică.

Manifestările cutaneomucoase, sub formă de mici ulceraţii superficiale, indolore sunt frecvent observate pe mucoasa bucală, faringiană, linguală şi pe gland (balanita circinată).

Leziunile cutanate hipercheratozice observate pe palme, plante şi periunghial sunt cunoscute sub denumirea de *Keratodermia blenoragică* şi sunt prezente numai în sindromul Reiter care survine după infecţii veneriene neexistând în forma postdizenterică. Leziunile cutanate survin la 4-6 săptămâni de la debutul uretritei, iniţial sub forma unor vezicule sau papule care confluează şi ulterior devin hipercheratozice în special la nivelul unghiilor. Leziunile sunt asemănătoare psoriazisului pustulos.

În afara manifestărilor clinice menţionate, mai pot surveni cu incidenţă scăzută manifestări cardiace similare celor din spondilita anchilozantă (pericardita, insuficienţa aortică) şi manifestări neurologice. Acestea sunt urmarea afectării sistemului nervos central şi periferic şi se exprimă clinic prin neuropatii periferice, hemiplegii tranzitorii, meningo-encefalite şi pareze de nervi cranieni.

Explorările paraclinice sunt necaracteristice. În timpul episoadelor acute se remarcă creşterea VSH şi leucocitoză. În lichidul sinovial leucocitele variază între 2 000 - 50 000/mm^3 şi sunt în special polimorfonucleare iar complementul este crescut, pledând pentru o reacţie inflamatoare nespecifică.

Examenul radiologic nu aduce elemente caracteristice la începutul bolii. În cazurile cronice se pot observa eroziuni osoase, îngustări ale spaţiului articular, apoziţii osoase periostale, calcificarea inserţiilor ligamentare cu apariţia de spiculi osoşi printre care şi pintenii calcaneeni.

Fenotipul HLA B27 poate fi întâlnit la aproximativ 90% din bolnavi, cu frecvenţă egală în formele postvenerianâ sau postdizentrică.

Agenţii infecţioşi responsabili de producerea bolii pot fi detectaţi precoce în secreţia uretrală sau în scaun. În ser se pot evidenţia anticorpi în titruri semnificative faţă de antigenele *Chlamidiei* sau *Yersiniei*.

Diagnosticul pozitiv este susţinut de combinaţia a trei dintre manifestările clinice enumerate, care pot fi asincrone, sau chiar a doua dintre ele dar caracteristice. A.R.A. precizează că prezenţa oligoartritei seronegative asimetrice cu durata de cel puţin o lună, în asociaţie cu uretrita nespecifică sau cervicita sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului.

Diagnosticul diferenţial se face cu artropatia psoriazică, sindromul Behçet, poliartrita reumatoidă, spondilita anchilozantă, artrita gonococică.

Diferențierea de artrită psoriazică este extrem de dificilă pentru că leziunile cutanate din *Keratodermia blenoragică* sunt histologic greu de diferențiat de psoriazisul pustulos. Sindromul Reiter se diferențiază de spondilita anchilozantă prin prezența uretritei, a conjunctivitei și a modificărilor radiologice caracteristice spondilitei.

Identificarea gonococului în culturile făcute din secreția uretrală și din lichidul sinovial, precum și răspunsul rapid la penicilină, orientează diagnosticul spre artrita gonococică.

În **evoluția** bolii, deși se poate înregistra o ameliorare care survine în 1-6 luni de la debutul ei, recidivele sunt frecvente. Semne de boală activă se pot observa și după 5 ani de la debutul clinic al bolii. Există și posibilitatea evoluției sindromului Reiter spre spondilita anchilozantă.

Tratamentul cu antibiotice pentru uretrită are eficacitate minimă, fiind în general tardiv. Se poate administra tetraciclina sau eritromicina 2 g/zi timp de 10 zile.

Artritele acute necesită repaus la pat, în spital. Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt eficace pentru reducerea procesului inflamator articular. Se administrează de preferința indometacin 100-150 mg/zi sau fenilbutazona 400 mg/zi. Corticoterapia este indicată exclusiv în administrare locală, în monoartrite, în entesite (tendinita achilliana sau fasciita plantară) și în afecțiunile oculare (irita).

Uneori se pot administra local preparate cortizonice și în leziunile cutanate severe (*Keratodermia blenoragică*).

În formele severe și prelungite de boală, cu artrite cronice distructive, se recomandă administrarea de metotrexat sau azatioprină.

BIBLIOGRAFIE

1. Calin A.-Reactive arthritis and Reiter's syndrome-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz (Ed)-Lippincott 1990 p.440
2. Calin A.-The spondylarthropathies-in „Cecil textbook of internal medicine" 19th Ed-Wyngaarden, Smith, Bennett (Eds)-Saunders 1992 p.1515
3. Ford D.K.-Reiter's syndrome: reactive arthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.944
4. Moore G.F., Decker J.L.-Reiter's syndrome-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen, Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.238
5. TY Yu D., Hoffman R.W-Reiter's syndrome-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (Ed)-Arthritis Foundation 1988 p.147

16 ARTRITE INDUSE DE MICROCRISTALE

Simpla prezenţă a microcristalelor libere într-o cavitate articulară induce local un proces de inflamaţie acută. Până în prezent în lichidul sinovial s-au identificat o serie de cristale care au fost implicate în patogenia artritei acute (tabelul 16.1).

Urat monosodic monohidrat	
Pirofosfat de calciu	$Ca_2\ P_2\ O_7\ 2H_2O$
Fosfat bazic de calciu — hidroxiapatită	$Ca_5\ 3(PO_4)\ OH\ 2H_2O$
— fosfat octocalcic	$Ca_8\ H_2\ 6(PO_4)\ 5H_2O$
— fosfat tricalcic	$Ca_3\ 2(PO_4)$
Fosfat dicalcic dihidrat	$Ca\ HPO_4\ 2H_2O$
Oxalat de calciu	$Ca\ C_2O_4\ H_2O$
Colesterol	
Lipide	
Fosfat de aluminiu	
Cristale de corticoizi	

Tabelul 16.1. Cristale identificate în lichidul sinovial în timpul unui episod de artrită acută (modificat după 5)

Dintre acestea cu cea mai mare frecvenţă şi mai bine studiate sunt artritele produse prin cristale de urat monosodic monohidrat. Apariţia lor în articulaţie este urmarea ruperii unor depozite sinoviale preformate. Cristalele de acid uric libere în articulaţie adsorb rapid pe suprafaţa lor o serie de proteine ce se dispun într-un strat monomolecular. Între cele peste 30 de specii de polipepteide identificate pe suprafaţa cristalelor, câteva sunt de interes biologic în geneza inflamaţiei ca IgG1, C1q, fibrinogen, kininogen etc.

IgG se fixează pe cristale (datorită unui fenomen de atracţie electrică) prin extremitatea *Fab*, lăsând liberă porţiunea *Fc* ce va fi recunoscută de receptorii specifici de pe leucocitele polimorfonucleare.

Sistemul complementului este activat de moleculele de IgG care s-au ataşat cristalelor de urat şi de C1q ce devine activ în urma fixării electrostatice pe aceleaşi cristale.

Factorul Hageman este activat printr-un mecanism similar celui produs prin contactul cu suprafața sticlei, proces care declanșează sistemele biologice ale coagulării, plasminogenului, kininelor.

Deși toate aceste sisteme au potențiale proinflamatoare, cel mai important element flogogen al genezei artritei acute este leucocitul polimorfonuclear. Multitudinea de leucocite polimorfonucleare (în jur de 20 000/mm^3 în lichidul sinovial) este rezultatul în mod principal al acțiunii chemotactice a fracțiilor C3a și C5a (apărute în urma activării sistemului complementului), a leucotrienelor (LTB4) generate local, cât și a formării și eliberării unui factor chemotactic specific de către însăși leucocitele expuse la cristale. Formarea acestui factor (crystal induced chemotactic factor = CCF) poate fi determinată și de particule de latex, gamaglobuline agregate, alte specii de cristale.

Fagocitoza cristalelor de urat este rapidă, mai ales că acestea sunt cu ușurință alipite leucocitelor, dată fiind existența receptorilor specifici pe suprafața celulei polimorfonucleare. Cristalele se acumulează în fagolizozomi, dar aceștia nu le pot prelucra fiind lipsiți de uricază, iar cantitatea degradată de leucoperoxidază este nesemnificativă. Persistența cristalelor în fagolizozomi duce la perforarea organitelor celulare. Enzimele deversate distrug leucocitul și tot conținutul enzimatic din celulă este eliberat în mediu. Cristalele nedistruse vor fi din nou fagocitate și fenomenul se repetă. Încărcătura enzimatică lizozomală, alături de sistemele activate ale complementului, kininelor, leucotrienelor dau procesului un caracter acut, perpetuează inflamația și induc modificări distructive cartilajului articular.

Artrita se produce în mod similar și în cazul celorlalte cristale, fiind puternic argumentată în cazul pirofosfatului de Ca dihidrat, fosfatului bazic de Ca, suspensiilor de corticosteroizi injectate local.

Colesterolul poate fi întâlnit în artrite inflamatoare sau degenerative, mai ales în cele de lungă durată. El nu a fost însă găsit în interiorul polimorfonuclearului, ci numai liber, în lichidul sinovial. Participarea sa la inflamație este argumentată prin capacitatea de a activa complementul pe cale alternă.

Un rol patogenic posibil a fost atribuit și cristalelor de oxalat de Ca și fosfat de Al, ambele putând apărea la bolnavii supuși dializei extracorporale prelungite, pentru insuficiența renală cronică.

GUTA

Guta este o suferință determinată de o anomalie înăscută sau câștigată a metabolismului purinic. Ea se exprimă biologic prin hiperuricemie, iar clinic bolnavii pot prezenta episoade recurente de artrită acută, nefropatie interstițială

cronică, urolitiază şi/sau depuneri tisulare periferice (tofi). Aceste manifestări clinice pot apărea solitar sau în combinaţii.

Incidenţa bolii în populaţie este evaluată la 0,02-0,03%. Suferinţa recunoaşte o transmitere genetică, peste 40% dintre bolnavi relatând la o anamneză atentă antecedente familiale de gută.

FIZIOPATOLOGIA HIPERURICEMIEI

Acidul uric este produsul final al catabolismului purinelor endogene şi alimentare. El nu mai poate fi metabolizat deoarece organismul uman este lipsit de o enzimă specifică — uricaza — ce îl transformă în alantoină, substanţă mult mai solubilă. Acidul uric trebuie deci eliminat din organism ca atare. Procesul se realizează prin excreţie urinară (2/3) şi pe cale digestivă (1/3) prin secreţii biliare, gastrice, intestinale. În intestin el este degradat de bacteriile colonice în alantoină şi CO_2. În condiţii de insuficienţă renală, uricoliza intestinală poate fi responsabilă de 80% din eliminările zilnice.

La o dietă completă, valorile normale ale uricemiei sunt în jur de 5 mg% la bărbat şi în jur de 4,5 mg% la femeie, cifre care cresc după menopauză. Eliminările urinare normale nu depăşesc cifra de 500 mg/24 h.

Starea de hiperuricemie este considerată atunci când valorile serice depăşesc 7 mg%. Ea poate fi urmarea unei producţii excesive primare sau secundare şi/sau a unei eliminări deficitare. Supraproducţia reprezintă mecanismul dominant atunci când individul elimină urinar peste 600-700 mg/24 h în condiţiile unei funcţii renale normale. Măsurarea trebuie efectuată după 5 zile de dietă lipsită de purine. Supraproducţia explică hiperuricemia la 10% dintre bolnavii cu gută. Ea poate să apară primar prin mecanisme enzimatice şi secundar unei alte suferinţe. Un exces enzimatic de 5 fosforibozil-1-pirofosfat sintetază (PRPPS) accelerează lanţul metabolic de sinteză a acidului uric (fig. 16.1). Un deficit de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază (HGPRT), enzimă care în mod normal catalizează transformarea hipoxantinei în acid inozinic şi a guaninei în acid guanilic, duce la o producţie excesivă de acid uric prin accelerarea ratei de biosinteză a purinelor. Bolnavii cu un astfel de deficit enzimatic prezintă primul atac de gută la vârstă tânără (11 - 30 ani) şi au o mare incidenţă de litiază urică (75%). Un deficit sever al enzimei produce sindromul Lesh-Nyhan care prezintă în plus importante tulburări neurologice. Aceste două erori înnăscute ale metabolismului purinic (deficitul de HGPRT şi excesul de PRPPS) explică mai puţin de 15% dintre cazurile de supraproducţie primară. Restul situaţiilor nu au o explicaţie clară şi sunt considerate idiopatice.

Hiperuricemia secundară apare în cursul evoluţiei altor boli sau se dezvoltă ca o consecinţă a administrării unor medicamente. În suferinţele proliferative

(sindrom limfo sau mieloproliferativ, mielom multiplu, policitemie, psoriazis etc.) şi în special în timpul terapiei lor cu citostatice are loc o supraproducţie prin distrucţie celulară excesivă, ceea ce duce la o sporire a producţiei şi a turnoverului acizilor nucleici. Un aport alimentar excesiv în nucleoproteine poate, de asemenea, contribui la creşterea uraţilor serici fără a constitui însă un mecanism comun al hiperuricemiei.

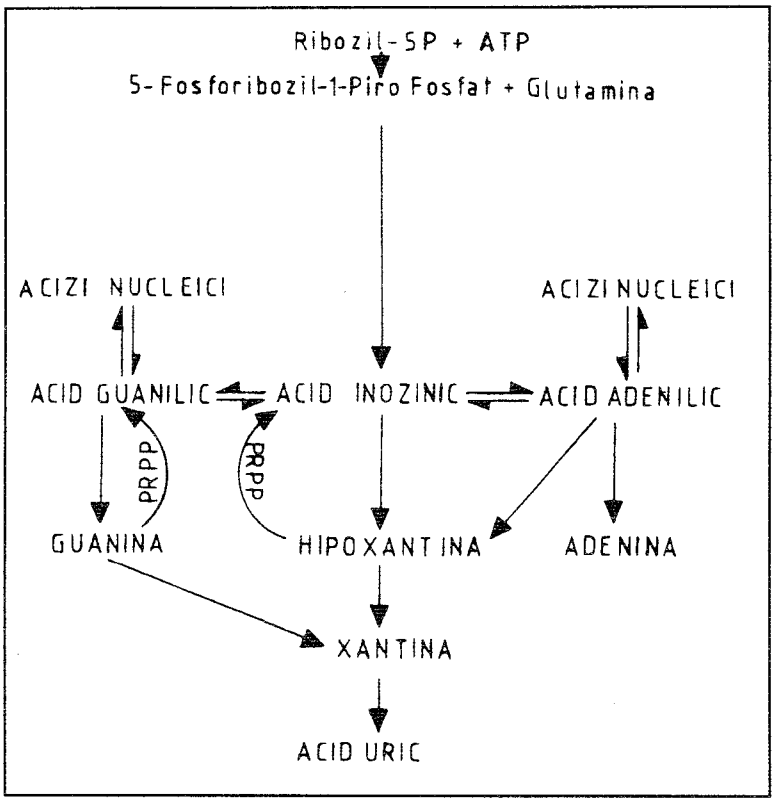


Fig. 16.1 Metabolismul purinic, schemă simplificată (modificat după 3)

Insuficienţa eliminărilor renale de acid uric joacă un rol important în patogenia hiperuricemiei, defectul renal putând fi demonstrat la 90% dintre bolnavii cu gută. În mod normal acidul uric este filtrat glomerular. El este resorbit aproape în totalitate (99%) în partea iniţială a tubului contort proximal şi apoi secretat în segmentele inferioare ale aceluiaşi tub. Acidul uric secretat tubular suferă o nouă resorbţie parţială (reabsorbţie postsecretorie) în parte terminală a tubului contort proximal, în partea ascendentă a ansei Henle şi în tubul colector. Aceste ultime

două zone nu joacă însă un rol important din punct de vedere cantitativ. Acidul uric urinar este deci rezultatul unui proces activ de secreţie tubulară.

Alterarea excreţiei renale se poate produce prin reducerea filtrării, creşterea reabsorbţiei sau scăderea secreţiei. Bolnavii cu insuficienţă renală realizează hiperuricemie prin reducerea filtratului glomerular. În cazul rinichiului polichistic sau al nefropatiei saturniene este probabilă scăderea secreţiei tubulare. Guta articulară apare însă rareori ca o complicaţie a unei boli renale. În stări de inaniţie, în cetoacidoza diabetică sau după ingestia masivă de alcool, creşterea valorilor de acid lactic seric interferează secreţia de acid uric în tubul renal şi induce hiperuricemie. Acelaşi efect îl au şi unele medicamente care blochează secreţia tubulară de acid uric (diuretice tiazidice, acetazolamidă, pirazinamidă, etambutol, acid nicotinic). La fel acţionează şi salicilaţii în doze mici (sub 2 g/zi), pentru că la doze mari (peste 4-6 g/zi) se înscriu efecte uricozurice prin interferarea reabsorbţiei.

Urmarea supraproducţiei sau a scăderii excreţiei urinare este o acumulare de acid uric. Dacă la un om normal în organism se găsesc în jur de 1,2 g acid uric, la un bolnav de gută fără tofi, valoarea se ridică la 4 g, iar dacă prezintă tofi periferici cifrele pot depăşi 30 g.

În organism starea de ionizare a acidului uric este determinată de *p*H. La *p*H acid se găseşte mult acid uric în raport cu uratul de Na, iar la *p*H neutru sau uşor alcalin uratul de Na este componenta dominantă. Aceasta face ca depunerile tisulare (*p*H = 7,4) să fie sub formă de uraţi, iar precipitările urinare (*p*H acid) să fie sub formă de cristale de acid uric. În plus solubilitatea acidului uric (urat) este dependentă de temperatură (tabelul 16.2). În acest context cantitatea maximă de acid uric care poate fi menţinută în lichidele organismului la *p*H de 7,4 şi la temperatura de 37° C corespunde unei concentraţii de 7 mg%. La valori mai mari există riscul precipitării.

Temperatura ° C	Concentraţie maximă de urat solubil (mg/dl)
37	6,8
35	6,0
30	4,5
25	3,3
20	2,5

Tabelul 16.2

CARACTERE CLINICE

Se consideră că în evoluția sa naturală guta trece prin 4 stadii: hiperuricemie asimptomatică, artrită acută, perioadă intercritică și gută cronică tofacee; nefrolitiaza poate să apară oricând în evoluția bolii.

În faza de hiperuricemie asimptomatică nu se decelează nici un semn clinic sugestiv sau caracteristic (artrită, tofi, litiază). Bărbatul predispus la gută prezintă hiperuricemie de la pubertate, pentru ca la maturitate să-i apară primele semne clinice. Femeile dezvoltă guta de obicei după menopauză. În situațiile generate de defecte enzimatice hiperuricemia apare încă de la naștere. Hiperuricemia asimptomatică poate dura toată viața. Apariția primului atac de gută este în funcție de durata și de valoarea concentrației serice ridicate de acid uric. În ceea ce privește nefrolitiaza, ea se corelează de asemenea cu valorile serice și urinare ridicate ale acidului uric.

Artrita acută gutoasă apare numai la 5% dintre bolnavii cu hiperuricemie și aceasta de obicei după o evoluție asimptomatică de 20-30 ani. Mecanismul atacului acut de gută nu este pe deplin lămurit. Sunt discutate două ipoteze. Una consideră că hiperuricemia îndelungată a indus formarea de mici tofi (depozite cristaline de urat de Na) în sinovială. Cealaltă subliniază afinitatea foarte mare a uraților față de proteoglicanii cartilajului. Un traumatism minim în primul caz sau o creștere a turnoverului proteoglicanilor în cel de al doilea duc la eliberarea de microcristale în lichidul sinovial. Precipitarea cristalină a uratului de Na poate fi grăbită și de temperatura mai scazută a articulației față de temperatura centrală. Articulațiile mai calde, cum sunt cele acoperite de mușchi (umăr, șold) prezintă mai rar artrită gutoasă. Atacul acut de gută poate fi declanșat de traumatisme, ingestie de alcool, exces alimentar, unele medicamente, intervenții chirurgicale, hemoragii, infecții (chiar de focar), radioterapie, seroterapie etc.

În 85-90% din cazuri debutul clinic este monoarticular, articulația cel mai frecvent afectată (90%) fiind cea metatarsofalangiană a halucelui (podagra). În ordine descrescătoare a frecvenței, primul atac se mai poate produce la gleznă, călcâi, genunchi, pumn, degetele mâinii, cot. Afectarea inițială a umărului, șoldului, coloanei vertebrale, a articulației sacroiliace, sternoclaviculare și mai ales a celei temporomandibulare este foarte rară. Localizarea în zonele distale ale membrelor are caractere clinice tipice, probabil datorită temperaturilor mai scăzute în articulații cu cât acestea sunt mai periferice. Așa de exemplu temperatura în articulația genunchiului este de 32°C , în a gleznei de 29°C , în cea metatarsofalangiană mai redusă și se știe că în asemenea condiții uratul de Na precipită mai ușor. În plus articulația metatarsofalangiană a halucelui este supusă în timpul mersului celei mai mari presiuni în comparație cu celelalte articulații, solicitând maximal cartilajul. Unii bolnavi pot prezenta înaintea primului atac acut numeroase

accese minore reprezentate de episoade pasagere de senzaţie de arsură, durere surdă, parestezii la nivelul articulaţiilor care vor suferi atacul. La marea majoritate a pacienţilor atacul apare exploziv în plină sănătate, de obicei noaptea, trezind bolnavul prin intensitatea durerii. În câteva ore articulaţia se roşeşte, se încălzeşte şi se tumefiază simulând uneori existenţa unei infecţii localizate (aspect pseudoflegmonos). Uneori apare limfangita, febra, leucocitoza, şi creşterea VSH. Evoluţia ulterioară este variabilă. După o durată de la câteva ore la câteva zile, fenomenele regresează şi bolnavul este recuperat integral. În acest interval de timp pielea de pe suprafaţa articulaţiei afectate se descuamează.

Perioada intercritică este denumită cea dintre atacurile acute de gută. Ea are o durată variabilă. Unii bolnavi (7%) nu mai prezintă niciodata în tot cursul vieţii un al doilea atac. La alţii acesta apare dupa 5-10 ani de linişte. La marea majoritate, repetarea lui survine până la 2 ani. Se apreciază că aproximativ 2/3 dintre pacienţi prezintă un al doilea episod acut în primul an. La bolnavii netrataţi, frecvenţa, durata şi intensitatea evenimentelor acute este mai mare. Atacurile pot fi poliarticulare cu prindere preferenţială a articulaţiilor membrelor inferioare. Se pot nota şi afectări ale burselor sinoviale sau ale tendoanelor (mai ales a tendonului lui Achille). Uneori este posibil ca recuperarea bolnavilor între crize să nu mai fie completă, aceasta mai ales când numărul crizelor este mare. În acest caz bolnavul este considerat a fi într-o fază de gută cronică, situaţie ce poate fi confundată cu poliartrita reumatoidă sau cu artrita degenerativă. Rareori se întâmplă ca evoluţia ulterioară a primului atac să fie cronică cu apariţia de tofi.

Guta cronică tofacee este urmarea acumulării progresive de acid uric în organism, ceea ce duce la depuneri tisulare sub formă de tofi. Intervalul de timp scurs de la primul atac de gută până la apariţia tofilor vizibili este în medie de 10-11 ani de evoluţie a bolii fără tratament. În condiţiile tratamentelor actuale incidenţa bolii a scăzut considerabil. Factorii principali ai depunerii tisulare de urat sunt durata lungă şi concentraţia serică ridicată a acidului uric. Aglomerările de cristale au o aşezare radială şi induc o reacţie inflamatoare cu acumulare de mononucleare, celule epitelioide şi celule-gigant dispuse circular (tof gutos). Structurile bogate în proteoglicani au o susceptibilitate mai mare de a dezvolta tofi, dată fiind afinitatea lor pentru uratul sodic. Locurile de elecţie ale formării tofilor sunt cartilajul, epifiza osoasă, sinoviala, tecile tendinoase, tegumentul (derm), interstiţiul renal. Localizarea clasică este la nivelul helixului, antehelixului, pavilionului urechii, la degete, mână, genunchi, picioare, bursa olecraniană, tendonul lui Achille, suprafaţa ulnară a antebraţului. Rareori apar depuneri în limbă, epiglotă, corzi vocale, cartilaj aritenoid, aortă, cuspidele mitrale sau aortice. Niciodată nu sunt afectate ficatul, splina, pulmonii sau sistemul nervos central. Depunerile tisulare dezvoltă o reacţie inflamatoare inferioară celei articulare. Apariţia şi evoluţia sa este insidioasă şi nedureroasă. Dezvoltarea tofului gutos în cartilajul articular duce la degenerarea acestuia, la proliferare sinovială,

uneori cu formare de panus (răspuns nespecific la stimuli inflamatori) ce amplifică distrucţia cartilajului şi a osului subcondral, producând eroziuni marginale.

Alterarea structurilor articulare şi dezvoltarea tofilor mari subcutani periarticulari deformează articulaţia. Mişcările fiziologice sunt limitate în special datorită anchilozei fibroase sau chiar osoase, a proliferării osului marginal sau a afectării tendoanelor.

Pielea ce acoperă tofii superficiali este în tensiune. Ea se poate ulcera permiţând scurgerea unei substanţe albe păstoase compusă din cristale de urat sodic. Aceste leziuni se infectează foarte rar. Odată cu apariţia tofilor şi cu progresia nefropatiei atacurile de gută scad în intensitate şi frecvenţă.

Tofii gutoşi pot fi cu uşurinţă confundaţi cu nodulii reumatoizi sau cu alte tipuri de noduli subcutani.

Nefropatia urică se poate prezenta sub doua aspecte: nefropatia cu uraţi cu instalare lentă şi cea cu acid uric cu debut acut.

Nefropatia cu uraţi este prezentă la toţi bolnavii cu gută. Ea este de intensitate medie, dar este progresivă. Insuficienţa renală cronică este cauza morţii la 20% dintre bolnavi. Nefropatia cu uraţi se caracterizează prin prezenţa în interstiţiul renal de cristale de urat de Na care induc o reacţie inflamatoare cu celule gigant. Este afectată în special medulara şi piramidele renale deoarece primele leziuni care se produc sunt ale epiteliului tubular al ansei lui Henle şi ale interstiţiului vecin. În glomerul se produc hialinizări şi hipertrofie intimală, iar arteriolele suferă o hipertrofie a mediei. Nefropatia interstitială cu uraţi se manifestă prin proteinurie de intensitate medie, uneori intermitentă, prin scăderea capacităţii de concentrare urinară (deseori izostenurie) şi hipertensiune arterială care accelerează evoluţia suferinţei spre insuficienţa renală cronică.

Nefropatia cu acid uric (obstructivă) poate să apară în condiţiile unei supraproducţii brutale de acid uric cu nivel seric în jur de 20 mg%, ca în cazul leucemiei, limfoamelor etc., supuse unei chimioterapii agresive. În aceste condiţii excreţia de acid uric creşte de 3-4 ori, iar *p*H-ul acid oferă condiţii de precipitare. Aceasta are loc în tubii colectori, pelvis renal. Se produce brusc o blocare a fluxului urinar. Tubii contorti se dilată, iar celulele lor epiteliale se alterează. În acest context se poate instala insuficienţa renală acută. Raportul acid uric urinar/creatinină urinară depăşeşte valoarea 1, spre deosebire de alte tipuri de insuficienţă renală acută în care acest raport este de 0,4 plus sau minus 0,3.

Litiaza urinară apare la 20% dinte bolnavii cu gută primară şi cu o incidenţă de 1000 ori mai mare ca în populaţia generală. La 1/3 dintre bolnavi ea poate precede primul atac de gută cu până la 10 ani. Ea apare mai ales în timpul unor perioade lungi de hiperuricemie (peste 12-13 mg%) şi de hiperuricozurie importantă (peste 1100 mg/24 h). Litiaza urică se întâlneşte mai ales în guta secundară (42%) şi aproape niciodată în hiperuricemia saturniană. Ea se poate întâlni şi la subiecţi fără anamneză de artrită gutoasă. Elementele determinante ale

genezei litiazei urice sunt o concentrație urinară crescută și un *p*H urinar mic; la *p*H de 5,85% se găsește ca acid uric în forma neionizată, așa că la acest *p*H și la temperatura de 37°C , numai 15 mg de acid uric sunt solubile în urină. Creșterea *p*H-ului la 7 și la 8 induce o mărire a solubilității de 100, respectiv de 1000 de ori. În marea majoritate a cazurilor (85%) calculii sunt formați numai din acid uric și sunt radiotransparenți. În cazul litiazelor de compoziție mixtă prezența dominantă a fosfaților, prin alcalinitatea pe care o induc urinii, face ca acidul uric să fie prezent în forma sa ionizată (urat monohidrat de sodiu). Expresia clinică a litiazei urinare este colica renoureterală.

CONDIȚII ASOCIATE HIPERURICEMIEI

Dintre condițiile asociate, obezitatea pare să joace un rol favorizant în geneza hiperuricemiei, 70% dintre bolnavii cu gută având o depășire a greutății ideale cu 15%. La obezi s-a constatat o creștere a producției și o scădere a excreției de acid uric.

În ceea ce privește ateroscleroza și hipertensiunea arterială, acestea se corelează mai bine cu obezitatea și sunt în relație statistică neconcludentă cu hiperuricemia.

La 60% dintre bolnavii cu gută se înscrie hipertrigliceridemie, iar 80% dintre bolnavii cu hipertrigliceridemie au valori serice ridicate de acid uric. Relația dintre cele două stări nu este clară.

DIAGNOSTICUL POZITIV AL GUTEI

Principalele elemente ale diagnosticului clinic de gută sunt următoarele:

— monoartrita acută cu debut brusc, cel mai frecvent la articulația metatarsofalangiană a halucelui;

— apariția mai des la bărbat sau la femeie după menopauză (pacient obez sau pletoric);

— deseori cu febră;

— declanșarea de exces alimentar sau de băuturi alcoolice, stress, intervenție chirurgicală;

— prezența de tofi sau calculul renali;

— răspuns terapeutic favorabil la colchicină.

Diagnosticul de laborator este susținut de elemente de ordin biologic și radiografic.

Examenele sanguine detectează frecvent hiperuricemie, dar la 10% dintre bolnavi, primele atacuri de gută se pot însoți de un nivel normal al acidului uric. Uneori după primul atac nivelul sanguin poate să fie subnormal. În acest context o valoare normală a acidului uric nu exclude guta. Câteodată, atacul acut de gută

se corelează mai bine cu variații brutale ale nivelul seric ale acidului uric decât cu o valoare constant ridicată. Aceasta explică apariția atacului acut la inițierea terapiei cu alopurinol sau declanșarea tardivă (18-80 h) a artritei după încărcare orală cu purine. Deseori se înscrie leucocitoza și mai rar o creștere a VSH.

Examenul de urină evidențiază frecvent albuminurie în cantități reduse iar sedimentul poate prezenta cristale de acid uric. Este necesară aprecierea cantității de acid uric eliminat în 24 h. Se poate stabili astfel tipul suprasecretor sau normosecretor pentru a cărui diferențiere se impune evaluarea funcționalității renale, bolnavii cu insuficiență renală putând fi falși normosecretori. Identificarea tipului servește la adoptarea atitudinii terapeutice. Foarte frecvent densitatea urinii măsurată la emisiuni spontane sau la proba de concentrație arată hipo sau mai ales izostenurie, atestând suferința tubulară.

Examenul lichidului sinovial relevă un lichid gălbui sau ușor lăptos, tulbure, cu viscozitate scăzută, cu 10 000 - 20 000 leucocite/mm^3, între care 60-70% sunt polimorfonucleare (normal sunt sub 200 leucocite/mm^3, cu mai puțin de 25% neutrofile). La microscopia cu lumină polarizată se pot evidenția cristale aciculare de urat de Na fie în interiorul leucocitelor, fie libere în lichidul sinovial.

Examenul radiografic este negativ la începutul suferinței. Leziunile osoase apar târziu în evoluția bolii dar înainte de apariția tofilor subcutani. Erodarea cartilajului cu distrugerea lui este urmarea dezvoltării de tofi în structura sa și consecința expunerii la un exces de colagenază și PG3 eliberate de fibroblaștii sinoviali stimulați funcțional de cristalele de acid uric. La radiografie se observă îngustarea interliniei articulare, prezența de eroziuni subcondrale, geode la extremitate osoasă și osteofitoză marginală. Geodele se găsesc mai ales la oasele mâinii și piciorului (falange, metacarpiene, metatarsiene). Ele sunt de dimensiuni variabile și apar izolate sau grupate, uneori fuzionând. Distribuția lor este asimetrică. Localizarea la marginea osului dă un aspect de „os suflat", caz în care se identifică o fină peliculă osoasă periferică (deplasarea cortexului erodat). Localizarea subcondrală a eroziunilor contribuie la distrugerea articulației. Geode asemănătoare se mai întâlnesc și în poliartrita reumatoidă, dar o dimensiune mai mare de 5-6 mm sugerează originea gutoasă. Se mai pot găsi osteoporoza periarticulară și calcificări în interiorul tofilor. Uneori osteofitoza marginală se dezvoltă în locuri neobișnuite și are dimensiuni importante.

TRATAMENTUL GUTEI

În această situație al cărei substrat este pur metabolic, tratamentul trebuie urmat toată viața. El vizează trei elemente:

— inflamația acută articulară din timpul atacului de gută;
— fondul hiperuricemic și condițiile favorizante;
— complicațiile renale.

TRATAMENTUL ATACULUI ACUT DE GUTĂ

Articulaţia afectată trebuie pusă în repaus şi medicaţia instituită cât mai precoce. Se poate alege între colchicină, indometacin sau fenilbutazonă. În timpul acestui tratament nu trebuie întreruptă terapia de fond a hiperuricemiei, cu excepţia situaţiei când atacul a fost declanşat chiar de ea. Eficacitatea terapiei specifice trebuie să se vadă în maximum 48 de ore. Nerezolvarea atacului în acest interval ridică posibilitatea existenţei unei alte suferinţe, iar în cazul unei certitudini diagnostice este necesară schimbarea medicaţiei.

Colchicina se administrează în priză orală iniţială de 0,5-1 mg, apoi câte 0,5 mg din oră în oră (sau 1 mg la 2 ore) până la regresia fenomenelor clinice sau apariţia semnelor de toxicitate digestivă (greţă, vărsături, diaree) întâlnite la 50-80% dintre bolnavi. Se pot administra maximum 6 mg/zi. Cu cât tratamentul este instituit mai precoce, cu atât răspunsul favorabil este mai rapid. Administrarea *iv* este preferabilă la subiecţii cu diagnostic cert de gută, deoarece incidenţa efectelor adverse este mult redusă, iar acţiunea este mai promptă. Dacă doza iniţială de 2-3 mg *iv* nu este urmată de efecte net favorabile, se mai poate suplimenta cu 1 mg la 6 ore, până la o cantitate totală de 4-5 mg/24 h. Medicamentul trebuie diluat în ser fiziologic (20-50 cm^3) şi administrat strict *iv*, în 20 minute. De la administrarea *iv* trebuie excluşi bolnavii neutropenici, iar dozele trebuie reduse la cei ce se găsesc sub tratament oral. Dacă după o cură nu se înscrie beneficiu, schema se poate repeta după 3-4 zile.

Indometacinul se recomandă a fi dat în doza iniţială de 50-75 mg, urmat de prize de 50 mg la 6 ore cu o doză maximă de 200 mg în primele 24 h. Dacă este eficace, se continuă după aceeaşi schemă în următoarele 24 h, pentru a preveni recăderile posibile. În ziua următoare, prizele se distanţează (50 mg x 3/zi) şi apoi din ziua a patra se reduc dozele (25 mg x 3/zi). Durata unui ciclu terapeutic este de 7-8 zile.

Fenilbutazona este eficientă în terapia atacului acut de gută în 75-90% din cazuri. Priza iniţială de 200-400 mg este urmată de administrări ulterioare la 6-8 ore în doze de 100-200 mg, fără a depăşi 600 mg în prima zi. În următoarele 2 zile se dau 400 mg divizate în 4 prize, iar apoi prizele se răresc. Durata tratamentului nu trebuie să depăşească 7 zile.

Oxifenilbutazona se administreaza după aceeaşi schemă. Au mai fost încercate şi alte antiinflamatoare nesteroidiene (naproxen, ibuprofen, fenoprofen) dar efectul lor nu este încă pe deplin evaluat. Ele îşi găsesc indicaţie în situaţiile de imposibilitate de utilizare a medicamentelor amintite.

Corticosteroizii în administrare pe cale generală sunt de eficacitate redusă şi recăderile sunt frecvente. Administrarea în injecţii pentru efectul local este folosită în cazul de monoartrită sau bursită. Se permite astfel scăderea dozelor de colchicină sau fenilbutazonă.

ACTH-ul este folosit în accesul de gută declanşat de intervenţiile chirurgicale, mai ales cele pe tub digestiv. Posologia este de 30-40 UI, de 2-3 ori/zi *im* sau în perfuzie *iv* lentă, pentru 1-2 zile, apoi dozele se reduc la jumătate.

Alegerea preparatului impune aprecierea foarte exactă a contraindicaţiilor fiecărui medicament în raport cu suferinţele asociate pe care le poate prezenta bolnavul.

TRATAMENTUL HIPERURICEMIEI ŞI AL CONDIŢIILOR ASOCIATE

Deseori guta se face cunoscută odată cu apariţia primului episod de artrită acută. După rezolvarea lui pacientul trebuie să urmeze un tratament cronic, pe toată durata vieţii şi care se adresează hiperuricemiei. Terapia trebuie să fie urmată şi de bolnavii cu hiperuricemie asimptomatică.

Între măsurile generale se recomandă:

— suprimarea aportului de alcool, pentru că excesul acut duce la o exagerare a hiperuricemiei, în mare parte secundară creşterii temporare a acidului lactic ce interferează secreţia tubulară de acid uric; consumul cronic duce la o creştere a sintezei purinelor;

— reducerea sau suprimarea aportului de purine, o dietă restrictivă ducând la o scădere a excreţiei urinare de purine cu 200-400 mg/zi şi la o scădere a valorilor serice cu 1-2 mg%; conţinutul în purine al diverselor alimente este variabil:

- alimente foarte bogate în purine (150-1000 mg/100g): momiţe, sardele, extracte de carne;
- alimente bogate în purine (75-150 mg/100g): carne de vitel, de pasăre (curcan, gâscă), şuncă, vânat, moluşte, ficat, rinichi; prin fierbere, carnea pierde 50% din conţinutul ei în purine, cantitate ce trece în apă;
- alimente cu o cantitate medie de purine (sub 75 mg/100g): limbă, creier, peşte, carne de porc, ciuperci, mazăre, spanac;
- alimente fără purine: produse din făină, ou, grăsimi de orice fel, lactate, dulciuri (excepţie fac cele cu fructoză, pentru că acest zahar creşte brutal sinteza de acid uric), fructe sucuri de fructe;

— restrângerea aportului de proteine la 70—80 g/zi, ştiut fiind că o dietă bogată în proteine induce o creştere a sintezei purinelor endogene;

— reducerea greutăţii corporale (în cazul obezităţii), duce la unii bolnavi la corectarea hiperuricemiei;

— controlul hipertrigliceridemiei se face prin reducerea excesului ponderal, administrare de clofibrat (2 g/zi) sau acid nicotinic (1,5-3 g/zi);

— controlul hipertensiunii arteriale trebuie efectuat cu o medicaţie specifică, dar cu evitarea diureticelor tiazidice şi în mai mică măsură a furosemi-

dului. Se recomandă un preparat cu o structură apropiată da a acidului etacrinic care are în plus şi proprietăţi uricozurice, acidul tienilic (Ticrynafen, Diflurex, Selacryn) în doze de 250 mg/zi, cu durată de acţiune de 12-24 h.

Reducerea medicamentoasă a cifrelor acidului uric seric se face prin creşterea excreţiei şi/sau reducerea sintezei sale. Medicamentele uricozurice au câteva caractere comune:

— indicaţia lor majoră este uricozurie sub 700 mg/zi;

— contraindicate la clearance la creatinină sub 80 ml/minut;

— activitate deprimată de salicilaţi şi de saluretice;

— predispun la dezvoltatrea litiazei, de aceea trebuie recomandat un aport hidric suplimentar de 2-3 l/zi şi alcalinizarea urinii ;

— la bolnavii cu depozite tisulare de acid uric, uricozuricele pot induce mobilizarea lui şi producerea unui acces acut de gută, ce poate fi prevenit cu colchicină sau fenilbutazonă.

Probenecidul inhibă printr-un mecanism de competiţie resorbţia tubulară de acid uric şi astfel îi creşte concentraţia urinară. După o doză terapeutică cantitatea de acid uric urinar poate creşte cu 50%. Absorbţia bună digestivă a medicamentului permite ca acesta să atingă un vârf al concentraţiei plasmatice la 2 h, iar eliminarea lentă renală în decurs de 6-12 ore face ca administrarea sa într-o doză medie zilnică de 0,5-1g (maximum 3 g/zi) să se facă în 2-4 prize.

Sulfinpirazona (Anturan) este un derivat de fenilbutazonă, unul dintre cele mai puternice uricozurice, de 4-6 ori mai eficient decât probenecidul. Este rapid absorbit digestiv, dar eliminarea rapidă renală obligă la administrare în 4-5 prize/zi. Posologia este progresivă pentru a preveni un debaclu urinar de acid uric. Se începe cu două prize zilnice de 50 mg, apoi se creşte doza şi frecvenţa până la doza medie de 400 mg/zi, cu un maxim zilnic admis de 800 mg. Are o toleranţă superioară probenecidului şi efecte secundare reduse. Sulfinpirazona are efecte uricozurice adiţionale la subiecţii care iau probenecid în doze maximale, deoarece acesta inhibă eliminarea urinară a sulfinpirazonei, prelungindu-i astfel acţiunea.

Benziodaronul şi benzbromaronul sunt eficace după dehalogenare hepatică. Deşi inhibă resorbţia tubulară de acid uric, se folosesc rar datorită efectelor secundare mai ales tiroidiene.

O altă modalitate de a influenţa nivelul acidului uric seric este scăderea sintezei lui. Treptele finale ale metabolismului acidului uric, hipoxantina-xantina şi xantina-acid uric sunt catalizate de xantinoxidază. Inhibarea acestei enzime de către allopurinol are drept consecinţă scăderea producţiei de acid uric. Între indicaţiile principale ale allopurinolului se înscriu excreţia urinară peste 700 mg/zi, nefrolitiaza, guta cronică tofacee. Medicamentul se absoarbe integral şi repede digestiv. Produşii de metabolism ai allopurinolului (oxipurinol în principal) sunt la fel de activi asupra xantinoxidaxei. Deşi metabolismul drogului este rapid (2-3 h), el se administrează în priză zilnică unică pentru că metaboliţii

lui se elimină foarte greu (18-30 h). Insuficiența renală cronică severă (clearance creatinină < 10 ml/min) impune înjumătățirea dozelor. Se pot da în medie zilnic 200-300 mg cu un maxim de 600-800 mg. Efectele favorabile asupra nivelului seric și urinar de acid uric se văd în 1-2 zile și sunt maxime la 4-14 zile. După oprirea tratamentului acidul uric revine la valorile inițiale în 7-10 zile. Dacă nivelul seric se menține normal, în 6-12 luni de tratament se observă retragerea și dispariția tofilor. Tratamentul trebuie urmat toată viața. La unii bolnavi (5%) pot să apară fenomene secundare digestive, febră, alopecie, erupții cutanate, depresii medulare, hepatită, vasculită. Allopurinolul are interferențe medicamentoase cu mercaptopurina și cu azatioprina cărora le prelungește durata de viață, ceea ce impune reconsiderarea dozelor de citostatic. În plus accentuează efectele produse de anticoagulante.

În terapia hiperuricemiilor s-a mai folosit și uricaza administrată *iv*, dar efectele secundare de ordin imun i-au diminuat utilizarea.

Opțiunile spre o terapie uricozurică sau cu allopurinol sunt diferențiate de valoarea acidului uric urinar (700 mg/zi), indivizilor hipersecretori, celor cu litiază sau cu insuficiență renală cronică recomandându-li-se inhibitor de xantinoxidază. Cele două grupe medicamentoase pot fi uneori asociate pentru a putea menține o valoare serică convenabilă de acid uric (6 mg%).

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR RENALE ȘI AL GUTEI CRONICE

Nefropatia urică se previne prin menținerea în stare solubilă a acidului uric în urină. Aceasta se realizează prin administrarea de lichide 2-3 l/zi și prin alcalinizarea urinii ce se face prin administrare de bicarbonat de Na 3-5 g/zi asociat sau nu cu acetazolamidă 750-1000 mg/zi în cure intermitente. În cazul unor descărcări brutale de acid uric (chimioterapii pentru stări maligne), menținerea unei diureze ridicate se face cu furosemid.

Litiaza urică se tratează la fel ca nefropatia.

Tratamentul gutei cronice tofacee se face pe aceleași principii, adică asocieri medicamentoase (allopurinol + uricozurice + colchicină) în prezența unui aport lichidian mare. După un an de tratament se pot observa regresii sau dispariții ale depozitelor tisulare de acid uric. Terapia chirurgicală este păstrată pentru cazurile în care tofi mari stânjenesc mecanica articulară sau prin prezența lor în tunelul carpian produc compresie a nervului maedian.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția bolii este diferită și imprevizibilă în funcție de intensitatea viciului metabolic, de gradul de afectare renală, de momentul apariției primelor

semne. Cazurile cu debut în copilărie sau tinereţe au un prognostic mai puţin favorabil în lipsa tratamentului. În cazul urmării unui tratament riguros, prognosticul se ameliorează foarte mult.

Guta secundară îşi confundă prognosticul cu cel al suferinţei principale.

CONDROCALCINOZA SAU PSEUDOGUTA

Această suferinţă a fost identificată relativ recent şi este urmarea depunerii intraarticulare de cristale de pirofosfat de calciu dihidrat ($Ca_2 P_2 O_7 2 H_2O H_2O$). Marea asemănare clinică cu guta i-a atras numele de pseudogută, iar faptul că la examenul radiografic sau histochimic se detectează săruri de Ca în cartilajul articular hialin sau fibros, a făcut ca boala să mai fie denumită şi condrocalcinoză.

În prezent în unele publicaţii ea mai apare şi sub denumirea de boala depozitelor de pirofosfat de calciu. Incidenţa suferinţei este apreciată la jumătate din cea a gutei, ea apărând cu precădere la vârste înaintate. Studii anatomopatologice evidenţiază depuneri articulare de cristale de pirofosfat de calciu la 6% dintre subiecţii peste 70 de ani, şi la 25% dintre cei peste 90 de ani.

FIZIOPATOLOGIE

Deşi incomplet lămurită, patogenia pseudogutei este considerată a fi determinată de un viciu apărut în metabolismul pirofosfaţilor. În mod normal, pirofosfatul nu este rezultatul unei absorbţii digestive. El este produs exclusiv în timpul desfăşurării lanţurilor biochimice ale multor reacţii de sinteză. Cantitatea de pirofosfat generată în ţesuturile adultului normal este imensă, fiind evaluată la câteva kg/zi. El este însă rapid hidrolizat în ortofosfat în celulele diverselor ţesuturi, reuşind să treacă în ser numai o cantitate foarte redusă. O altă cale de catabolism a pirofosfatului este captarea pe suprafaţa osului a ionilor proveniţi din circulaţie sau din ţesuturile vecine. Aici sunt adsorbiţi de fosfaţii calcici reglând procesul osificării. O tulburare locală a metabolismului pirofosfaţilor de cauză încă neelucidată duce la o producere excesivă în ţesuturile articulare unde se şi depune sub formă de cristale ale unei sări de Ca. Depunerile iniţiale se fac circular în jurul celulelor cartilajului. Acumulări mai bogate duc la necroze ale condrocitelor. Prezenţa cristalelor în cavitatea articulară este urmarea „descuamării" lor de pe cartilaj şi nu precipitării lor într-o soluţie suprasaturată.

Existenţa cristalelor de pirofosfat de Ca în articulaţie declanşează o reacţie inflamatoare. Ea este cu atât mai severă şi mai prelungită cu cât cantitatea şi rata eliberării cristalelor este mai mare. Cu toate acestea inflamaţia produsă este de intensitate mai scăzută decât cea indusă de acidul uric pentru că cristalele de

pirofosfat de Ca sunt mai greu fagocitate de leucocitele polimorfonucleare şi în plus au şi o capacitate mai redusă de liza a membranelor fagolizozomale.

Prezenţa pirofosfatului de Ca în cartilajul articular îi afectează elasticitatea şi supleţea. El devine mai rigid şi prin aceasta mai friabil în timpul mişcărilor. În plus repetatele procese inflamatoare prin enzime eliberate din polimorfonucleare au acţiune destructivă asupra cartilajului. Peste jumătate din bolnavi prezintă degenerări progresive ale cartilajului articular după un timp de evoluţie a bolii.

Fibrocartilajul este mai frecvent afectat decât cartilajul hialin. Articulaţiile cu o cantitate mai mare de fibrocartilaj sunt mai des şi mai intens interesate. Depozite consistente s-au detectat în ligamentele încrucişate ale genunchiului, iar în capsula articulară s-au găsit aglomerări de cristale. Niciodată cristalele nu se depun în organe parenchimatoase.

CARACTERE CLINICE

Semnele clinice sunt rezultatul asocierii în proporţii variate ale acuzelor suferinţei inflamatoare acute sau cronice cu cele date de leziunile degenerative ale cartilajului. În prezent se descriu 5 tipuri majore de expresie clinică a bolii.

În tipul A (25%) aspectul clinic este pseudogutos. Atacurile sunt provocate de intervenţii chirurgicale, traumatisme, boli intercurente şi deseori fără nici o cauză. Articulaţia se înroşeşte, se tumefiază, are o mobilitate limitată şi uneori este foarte dureroasă. În peste jumătate din cazuri interesează genunchii şi în ordine descrescătoare a frecvenţei articulaţia radiocarpiană, articulaţiile metacarpofalangiene, şold, umăr, coate, gleznă. Rareori sunt interesate articulaţiile interfalangiene ale mâinii şi metatarsofalangiene. În 5% din cazuri afectarea este multiarticulară, simetrică şi are o durată mai lungă. Deseori ca o condiţie asociată se întâlneşte hiperuricemie. Durata atacurilor acute şi subacute nu depăşeşte 4 săptămâni şi nu sunt urmate de deformări articulare.

Tipul B denumit şi pseudoreumatoid (5%) se caracterizează prin redoare matinală, tumefacţie articulară, diminuarea mobilităţii articulare, îngroşări sinoviale. La 10% dintre bolnavi se identifică în ser factor reumatoid dar în titru mic. Sunt afectate mai ales articulaţiile radiocarpiene, cot, metacarpofalangiene, genunchi şi umeri. Durata atacurilor este lungă (luni). Se înscriu modificări radiografice.

În tipul C (25%), pseudoartrozic cu atacuri acute, durata manifestărilor clinice se întinde pe luni sau ani. Genunchii sunt articulaţiile cel mai des interesate, care sunt deformaţi în genu varus. Deseori sunt prezenţi noduli Heberden şi Bouchard.

Varianta pseudoartrozică fără atacuri acute constituie tipul D (25%). Acestuia îi este caracteristică degenerarea progresivă a cartilajului mai multor articulaţii.

Tipul E nu prezintă semne clinice ci numai stigmate radiologice.

În asociere cu pseudoguta s-au descris o serie de alte suferințe dintre care cele mai frecvente sunt: diabetul zaharat, hiperuricemia, hiperparatiroidismul, boala Paget, hemocromatoza, ateroscleroza, poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, boala artrozică.

DIAGNOSTIC POZITIV

În afara semnelor clinice sugestive, dar comune mai multor suferințe, pentru un diagnostic pozitiv, de foarte mare importanță este examenul radiografic și al lichidului sinovial, eventual al punctiei biopsie sinoviale.

Depunerile abundente de cristale radioopace în structurile fibrocartilaginoase și hialine articulare, cartilaj, ligamente, capsulă oferă o imagine radiologică caracteristică. Structurile fibrocartilaginoase prezintă calcificări punctiforme și/sau lineare. Meniscurile de la genunchi sunt cel mai des interesate. Alte structuri afectate și vizibile radiografic sunt discurile articulare radiocarpiene, simfiza pubiană, labrumul acetabular și glenoid și inelul fibros al discurilor intervertebrale. Discurile sternoclaviculare sunt frecvent afectate, iar articulația temporomandibulară aproape niciodată.

Calcificările cartilajului hialin articular se întâlnesc frecvent. Ele sunt lineare, paralele cu suprafața osului subcondral și apar mai frecvent la articulații mari.

Uneori apar și chiste osoase localizate sub platoul tibial.

Analiza lichidului sinovial relevă în cazurile acute și în unele cazuri cu evoluție cronică un numar mare de leucocite (până la 20 000/mm^3). În lichid se evidențiază cristale neregulate sau rombice de pirofosfat de Ca ce sunt vizibile la lumina polarizată și se găsesc atât liber cât și în interiorul leucocitelor polimorfonucleare.

La punctia bioptică se pot observa cristale izolate sau aglomerate în celulele sinoviale.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Asemănările clinice cele mai pregnante pe care le face atacul de pseudogută sunt cu guta și cu artrita septică. De gută se diferențiază prin localizare electivă la genunchi, prin examenul radiografic cu opacități lineare în fibrocartilaj și prin analiza microscopică a lichidului sinovial în lumina polarizată ce permite vizualizarea cristalelor. Culturile, coloratiile bacteriologice ca și aspectul macroscopic al lichidului articular definește cu ușurință artrita septică.

De fapt, descoperirea de cristale caracteristice de pirofosfat de Ca în lichidul sinovial sau în membrana sinovială ca și calcificările lineare observate la

radiografie în zonele de proiecție a cartilajului sunt patognomonice și exclud cu ușurință, atunci când sunt prezente, orice altă entitate care ar avea puncte comune clinice cu pseudoguta.

TRATAMENT

Aspirarea lichidului sinovial (pentru eliminarea cristalelor) și injectarea intraarticulară de corticoizi aduce ameliorări uneori spectaculoase. Câteodată atacul acut nu poate fi stăpânit decât cu fenilbutazonă 600-800 mg/zi, în 3-4 prize. Se mai poate folosi indometacinul în doze de 75-150 mg/zi, în 2-3 prize, în cură de 10-14 zile. În situații de contraindicații ale acestor medicamente, se poate recomanda colchicina după schema de tratament a atacului de gută. Se preferă însă colchicina injectabilă.

PROGNOSTIC

Tipul de prezentare clinică determină prognosticul suferinței. Tipul C are un prognostic mai sever, iar tipul E fără semne clinice este cel mai benign.

BOALA CU DEPUNERI DE CRISTALE DE APATITĂ

Suferința este rezultatul depunerii tisulare periarticulare sau intraarticulare de cristale de hidroxiapatită [Ca_5 $(PO4)_3$ OH]. Cauza acestui fenomen este necunoscută. Expresia clinică este fie a unei artrite în cazul depunerii de cristale în cavitatea sinovială fie a unei periartrite în cazul depunerii periarticulare. În ambele situații fenomenul clinic este acut sau cronic.

Periartrita interesează mai frecvent umerii, trohanterul mare femural, cotul, articulația radiocarpiană, degete, genunchi (medial). Zona este tumefiată iar tegumentul este eritematos. Inflamația acută afectează mai ales bursele sinoviale. Artritele au aspect de atac de gută. În ordine descrescătoare sunt interesate degetele mâinii și piciorului, articulația radiocarpiană, genunchi și șold. Rareori artritele sunt erozive.

Dimensiunea mică a cristalelor (0,1-1 μm) le face în mod obișnuit neidentificabile. Sunt evidențiabile la microscopul electronic, spectroscopie în infraroșu, difracție cu raze X. Microscopia optică identifică numai aglomerări de cristale care apar ca globule strălucitoare nebirefringente. Coloratia cu roșu de alizarină servește ca metodă de screening pentru microscopia optică. Examenul radiografic arată depuneri radioopace peri- și intraarticular.

Deseori boala se asociază cu sclerodermia sau cu dermatomiozita. Ea mai poate să apară la bolnavii dializaţi pentru insuficienţă renală cronică.

Tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene are prima indicaţie. Eliminarea chirurgicală sau prin aspiraţie a depozitelor periarticulare sau articulare poate fi urmată de vindecări durabile.

BIBLIOGRAFIE

1. Becker M.A.-Gout: pathogenesis of hyperuricemia-in "Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (Ed)-Arthritis Foundation 1988 p.195
2. Gatter R.A.,Anrews R.P.-Pseudogout-in "Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz (Ed)-Lippincott 1990 p.562
3. Kelley W.N.-Gout and related disorders of purine metabolism-in "Textbook of rheumatology" 1st Ed-Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds)-Saunders 1981 p.1397
4. Howell D.S.-Diseases due to the deposition of calcium pyrophosphat and hydroxyapatite-in "Textbook of rheumatology" 1st Ed- Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds)-Saunders 1981 p.1438
5. Levinson D.J.-Clinical gout and pathogenesis of hyperuricemia- in "Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.1645
6. McCarty D.J.-Crystal deposition diseases: calcium pyrophosphat dihydrate (pseudogout) and basic calcium phosphate-in "Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen,Bennett (Eds)-Grune & Stratton 1986 p.338
7. Tate G., Schumacher R.-Gout: clinical features-in "Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (Ed)-Arthritis Foundation 1988 p.198
8. Terkeltaub Ra., Ginsbeg M.H., Mc Carty D.J.-Pathogenesis and treatment of crystal induced inflammation-in "Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.1691
9. Wallace S.L., Singer J.Z.-Gout: treatment-in "Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (Ed)-Arthritis Foundation 1988 p.202
10. Ts'ai-fan Yu-Gout-in "Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz (Ed)-Lippincott 1990 p.544
11. Wortmann R.L.-Management of hyperuricemia-in "Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.1677
12. Wyngaardwen J.B.-Gout-in "Cecil textbook of medicine" 19th Ed- Wyngaarden, Smith,Bennett (Eds)- Saunders 1992 p.1107

17 BOALA ARTROZICĂ

Suferința artrozică se caracterizează prin deteriorarea cartilajului articular însoțită de creșterea activității osului subcondral. Boala face parte din grupa reumatismelor degenerative și poate fi întâlnită în literatură și sub alte denumiri ca: osteoartrită, artroză, sau artrită hipertrofică. Ea este cea mai frecventă suferință reumatică, incidența ei crescând odată cu vârsta, maximum fiind între 55 și 75 ani. Aproximativ 10% din populația peste 60 de ani este afectată de boala artrozică. Femeile sunt mai des interesate decât bărbații (F/M = 2/1).

ETIOLOGIE

Boala artrozică nu are o cauză cunoscută. Etiologia acceptată este socotită a fi multifactorială. Sunt luate în considerație: vârsta (ce ar acționa prin îmbătrânirea țesutului conjunctiv), o predispoziție genetică, stresul mecanic (suprasolicitări articulare repetate, traumatisme, intervenții chirurgicale ortopedice, anomalii de statică și mecanică articulară etc.), modificări biochimice ale cartilajului (matrix și proteoglicani de structură alterată sau enzime degradative excedentare), suferințe inflamatoare articulare (prin lezarea cartilajului articular).

Rareori cauza bolii se poate identifica și atunci suferința este socotită secundară, iar când acest lucru nu este posibil boala este considerată a fi primară sau idiopatică.

PATOGENIE

Mecanismul exact de producere a bolii nu este cunoscut, dar observațiile clinice și datele experimentale existente oferă o explicație patogenică.

În mod normal cartilajul articular este supus unui proces lent dar continuu de remodelare internă, proces care este rezultatul activității condrocitelor (mai ales cele din zonele medii și bazale) și a celulelor sinoviale. Condrocitele normale au o rată de diviziune foarte redusă datorită unei sinteze scăzute de ADN. Ele au însă o intensă activitate metabolică secretând proteoglicani, colagen și enzime catabolice (catepsine D, proteaze, colagenaze etc.). Sintezele enzimatice pot fi stimulate de celulele mononucleare dar influența acestor celule este mică datorită irigației foarte reduse a cartilajului și care se limitează numai la zona de fixare a acestuia pe os. Contribuția celulelor sinoviale la echilibrul metabolic al cartilajului

este redusă şi se face în special prin secreţia unor proteine mici. Integritatea cartilajului este menţinută mai ales de proteoglicani, substanţe care sunt puternic hidrofile, dar care în condiţii normale sunt semihidratate. Prin aceasta se îngreuiază difuziunea şi implicit acţiunea destructivă a enzimelor condrocitare.

În boala artrozică sub influenţa factorilor etiologici se modifică comportamentul condrocitelor. Unele celule mor şi eliberează în mediu enzime litice iar restul de celule viabile au o sinteză crescută compensatorie de proteoglicani, colagen, matrix şi enzime. La început producţia globală de proteoglicani este amplificată de aproximativ 5-6 ori prin creşterea secreţiei celulelor restante. Apoi are loc o prăbuşire bruscă a sintezelor datorită scăderii numărului de condrocite vii şi active. În perioada de creştere a sintezei are loc şi o schimbare a raportului normal al tipurilor secretate, keratan-sulfatul fiind produs în cantităţi mai mici decât condroitin-sulfatul.

Aceleaşi oscilaţii cantitative ale sintezelor interesează şi colagenul. În momentele iniţiale de creştere a producţiei are loc şi o schimbare a raporturilor tipurilor de colagen secretat. Tipul II normal este produs în cantităţi mai reduse, iar tipul I cu elasticitate şi rezistenţă mecanică inferioare este fabricat excedentar. Reţeaua de colagen devine mai laxă, fenomen la care contribuie şi orientarea anormală a fibrelor. Laxitatea reţelei de colagen favorizează hidratarea excesivă a proteoglicanilor cu umflarea şi expansiunea lor şi alterarea consecutivă a elasticităţii cartilajului care devine mai vulnerabil la presiune şi mai permeabil pentru enzime.

În ceea ce priveşte enzimele litice care degradează proteoglicanii şi colagenul, acestea se găsesc în cantităţi sporite prin eliberare din condrocitele lezate şi datorită sintezelor crescute ale celulelor vii şi hiperactive. Simultan se înscrie o scădere a inhibitorilor naturali sintetizaţi de celulele B sinoviale.

O ipoteză patogenică ce integrează datele de mai sus consideră că insulte primare multiple şi deseori necunoscute conduc la eliberarea din condrocite a enzimelor proteolitice şi colagenolitice care degradează matrixul, proteoglicanii şi colagenul, mai ales în condiţiile unui cartilaj vârstnic. Osul subcondral suferă microfracturi ca urmare a scăderii capacităţii de amortizare a şocului mecanic de către un cartilaj alterat. În acest timp prin proliferări celulare (reduse) şi mai ales prin creşterea sintezelor se încearcă o menţinere a integrităţii cartilajului. Insuficienţa proceselor reparative permite dezvoltarea modificărilor degenerative. Evenimente inflamatoare ce pot apărea în mod pasager amplifică procesul distructiv. Originea lor poate fi uneori microcristalină prin eliberarea în cavitatea articulară a unor cristale din structura osoasă (hidroxiapatita, pirofosfat de calciu) ce induc o artrită nespecifică. Cu valoare redusă sunt implicate inele patogenice imune mediate humoral (complexe imune detectate în cartilaj) sau celular (limfocite T sensibilizate la proteoglicani).

Formarea de osteofite (proliferări marginale de os) este al doilea proces important al bolii artrozice alături de degradarea cartilajului. Relațiile între cele două fenomene nu sunt elucidate. S-a sugerat că apariția osteofitelor este rezultatul proliferării vaselor de sânge în zonele cartilajului degenerat sau urmare a microfracturilor osului subcondral. Osteofitele sunt acoperite de cartilaj.

În aceste condiții patologice activitatea osteoblaștilor din aceste zone este crescută, ceea ce duce la o îngroșare a structurilor osoase radioopace subcondrale.

În afară de osteoscleroza subcondrală și osteofitoza marginală, osul mai poate înscrie și osteoporoza epifizară de grade diferite.

Sinoviala articulației suferinde se îngroașă prin proliferarea celulelor sinoviale și printr-o infiltrare moderată limfoplasmocitară.

Capsula articulară și ligamentele se îngroașă de asemenea ca urmare a unui proces de fibrozare.

Aceste ultime modificări se înscriu într-un moment tardiv al evoluției bolii.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Imaginea morfologică a bilanțului metabolic negativ al cartilajului se exprimă inițial printr-o „scămoșare" superficială și fisurare fină a acestuia. Progresia condițiilor etiologice face ca fisurile să se accentueze iar volumul cartilajului articular să scadă. Gradul de afectare este diferit pe suprafața cartilajului. În unele locuri apar eroziuni focale și apoi confluente. Este de asemenea posibilă ruperea cartilajului, cu detașarea în cavitatea articulară a unor fragmente mici denumite „șoareci articulari". Se pot înscrie chiar zone lipsite total de cartilaj ce permit evidențierea osului subcondral neted și dens care poate prezenta microfracturi.

În contrast cu aceste modificări ulcerative ale cartilajului, la os se remarcă formarea de pinteni osteofitici la marginea suprafeței articulare. În plus se observă îngroșarea și scleroza osului subcondral și apariția de chiste osoase juxtaarticulare.

Aspectul histologic este dominat de comportamentul numeric al condrocitelor. Inițial se observă o stare de discretă hipercelularitate pentru ca apoi să se marcheze o hipocelularitate.

Toate aceste modificări duc la îngustarea spațiului articular, la deformări și subluxații.

SEMNE CLINICE GENERALE

Semnele și simptomele suferinței sunt de obicei localizate la una sau două articulații. Prezența lor la mai mult de două articulații sugerează o altă suferință. Simptomele clinice rareori sunt în concordanță cu semnele radiologice.

Durerea articulară este unul dintre cele mai timpurii simptome. Ea apare în special după efort fizic şi poate să se atenueze prin repausul articulaţiei. Odată cu progresia bolii poate să apară şi în repaus. Frigul şi vremea umedă pot să agraveze durerea. Cartilajul nefiind inervat durerea se naşte în alte structuri intra- şi periarticulare. Ea ar putea fi produsă prin ridicarea periostului de către proliferarea osului şi cartilajului, sau de către microfracturile osului subcondral sau de către sinovială. Apariţia sinovitei produce durere prin inflamaţie.

Redoarea articulară este quasi prezentă după repaus prelungit şi de obicei dispare după 10-15 minute de mobilizare a articulaţiei.

Mişcările pasive şi active pot fi limitate datorită redorii sau fibrozării ţesuturilor moi articulare şi/sau periarticulare (capsulă, tendoane etc.).

Examenul obiectiv poate găsi o articulaţie mărită de volum ca urmare a sinovitei sau a modificărilor proliferative din os şi cartilaj. Palparea articulaţiei în timpul mişcărilor evidenţiază cracmente. În momente avansate de evoluţie pot fi văzute deformări articulare şi subluxaţii.

În cazul tuturor localizărilor simptomatologia clinică este identică. Între articulaţii există unele la care suferinţa artrozică apare preferenţial.

EXAMENE PARACLINICE

Examenul radiografic al articulaţiei este cea mai comună explorare şi are cea mai mare importanţă pentru diagnostic. Imaginea de faţă sau de profil evidenţiază modificările anatomopatologice suferite de os şi de cartilaj şi se traduc prin:

— îngustarea spaţiului articular ca urmare a deteriorării cartilajului;
— osteoscleroza subcondrală (eburnare);
— prezenţa de chiste osoase subcondrale;
— osteofitoza marginală;
— osteoporoza epifizară inconstantă şi necaracteristică.

Prin examenul scintigrafic care foloseşte Tc 99m se pot detecta anomalii care preced apariţia semnelor radiologice.

În cazul artrozelor secundare, se impun explorări specifice determinate de etiologia suferinţei (endocrină, metabolică etc.).

LOCALIZAREA LEZIUNILOR

Cele mai frecvente localizări ale procesului artrozic sunt la articulaţiile intervertebrale, coxofemurale, genunchi, interfalangiene distale ale degetelor mâinii, trapezo-metacarpiană a policelui şi metatarso-falangiană a halucelui.

Coloana vertebrală. Modificările degenerative sunt frecvente şi sunt cuprinse sub numele generic de spondiloză sau spondilartroză. Ele pot interesa articulaţiile disco-vertebrale şi/sau articulaţiile interapofizare (posterioare). Cele

mai întâlnite localizări sunt în zonele de maximă mobilitate a coloanei vertebrale (C5, T8, L3).

Artroza disco-vertebrală debutează prin lezarea inițială a discului intervertebral, mai exact prin deteriorarea nucleului său pulpos și apoi a inelului său fibrocartilaginos. Scăderea elasticității nucleului pulpos (datorită pierderii de apă sau solicitării mecanice excesive) face ca presiunile preluate în mod normal de către acesta să fie transmise aberant structurilor vecine și să ducă la solicitarea neuniformă a lor. Drept urmare ligamentele paravertebrale vor fi împinse înainte sau lateral, determinând de cele mai multe ori apariția de osteofite ce se dezvoltă mai ales pe fața anterioară a corpilor vertebrali, localizare de obicei asimptomatică. Apariția lor în poziție postero-laterală poate duce la afectarea rădăcinilor nervoase la trecerea lor prin găurile de conjugare determinând o simtomatologie de tip algic radicular.

Uneori nucleul pulpos rupe inelul fibrocartilaginos al discului intervertebral deteriorat de presiunile anormale exercitate asupra lui și herniază. Când procesul se produce lateral spre găurile de conjugare sunt afectate rădăcinile nervoase, iar când (mai rar) ruptura se produce median spre posterior se instalează sindromul de compresie medulară.

Afectarea articulațiilor interapofizare poate duce în cazuri severe de eroziuni cartilaginoase la o ușoară alunecare anterioară a corpilor vertebrali (spondilolisteză).

Simptomatologia clinică poate fi absentă mult timp. Când apare, ea este dominată de durere ce poate fi localizată în zona afectată sau poate fi de tip radicular. Durerea locală își are originea în suferința ligamentelor paravertebrale destinse anormal, în capsula articulară sau în sinoviala inflamată, sau în periost. La durerea locală mai poate contribui și spasmul musculaturii vecine.

Durerea radiculară poate fi produsă prin compresia rădăcinii nervoase fie prin hernierea laterală a nucleului pulpos al discului intervertebral fie prin osteofite formate în găurile de conjugare. Afectarea unei rădăcini nervoase se poate exprima prin durere, parestezii, anestezie în zona dermatomului corespunzător, prin alterarea reflexelor osteo-tendinoase (în cazul afectării cervicale sau lombare) și/sau prin tulburări motorii ale grupelor musculare cu inervația afectată.

Spondilartroza are câteva caractere particulare determinate de segmentul de coloană vertebrală interesat.

În cazul localizării cervicale leziunile de discartroză pot fi însoțite și de afectarea articulațiilor unco-vertebrale. Cel mai frecvent sunt interesate vertebrele C5-C6. Artroza interapofizară, deși de incidență mai mică, angajează mai des interliniile articulare C2-C3 și C3-C4. La semnele clinice comune (dureri localizate sau radiculalgii ale plexului brahial) se pot adăuga uneori cefalee occipitală, ameteli, vertij, mai rar tulburări vizuale (diplopie, scotoame etc.) sau nistagmus. Aceste din urmă semne sunt explicate printr-o compresie directă

arterială sau prin iritarea filetelor nervoase care înconjoară arterele vertebrale, de către osteofitele localizate posterior. Compresia directă sau vasoconstricţia indusă compromit irigatul vertebro-bazilar cu consecinţele neurologice menţionate (sindromul Barré-Lieou). Uneori interesarea rădăcinilor cervicale inferioare se poate manifesta clinic prin precordialgii, ceea ce impune diferenţierea stării clinice de o suferinţă coronară. Simptomatologia menţionată poate fi declanşată de mişcările de rotaţie ale capului. Spondilartroza cervicală extrem de rar se poate complica cu sindrom de compresie medulară.

Afectarea coloanei vertebrale dorsale poate fi cauzată de senescenţă sau poate fi secundară unor modificări de statică vertebrală, iar la tineri de boala Scheuermann. În cazul producerii printr-un mecanism de îmbătrânire discală semnele subiective sunt în majoritatea cazurilor destul de şterse, dar se poate marca o cifoză moderată.

Boala Sheuermann este o suferinţă în care zona de creştere osteocartilaginoasă a platourilor vertebrale suferă mici necroze ce pot induce modificări de înălţime a corpilor vertebrali sau hernii discale intraspongioase (noduli Schmorl). Apare la adolescenţi (14-18 ani) şi mai ales la sexul masculin. Se traduce clinic prin dorsalgii şi prin apariţia unei cifoze dorsale care are uneori tendinţă la progresie, ca urmare a deformării cuneiforme a mai multor corpi vertebrali. În timp la marginea corpilor vertebrali pot apărea osteofite, stigmate ale procesului degenerativ.

Când osteofitele din boala artrozică se dezvoltă exagerat şi se unesc între ele formând adevărate punţi osoase, groase, verticale intervertebrale anterolaterale, situaţia este numită spondiloză hiperostozantă, hiperostoză idiopatică difuză, hiperostoză anchilozantă senilă sau sindromul Forestier şi Rotes-Querrol. Coloana toracală inferioară este zona afectată cu predilecţie. La aceşti bolnavi se întâlneşte cu mare frecvenţă diabet zaharat chimic sau manifest, iar apartenenţa lor la tiparul genetic HLA B27 este mare, ceea ce poate crea confuzii cu spondilita anchilopoietică. Date experimentale şi observaţii clinice ridică problema responsabilităţii excesului de retinol în geneza bolii.

Criteriile radiologice pozitive ce caracterizează sindromul Forestier şi Rotes-Querrol şi care îl deosebesc de spondilita anchilopoietică şi de spondiloza dorso-lombară comună sunt multiple:

— prinderea a cel puţin patru vertebre;

— păstrarea integrităţii discului cu menţinerea nemodificată a înălţimii spaţiului intervertebral;

— absenţa osteosclerozei marginale a corpilor vertebrali;

— lipsa eroziunilor şi a sclerozei în articulaţia sacro-iliacă;

— existenţa facultativă a unui spaţiu radiotransparent între corpul vertebrei şi calcificarea ligamentară anterioară.

În unele cazuri suferința se asociază cu osteofitoza exagerată și la alte articulații periferice, generând sindromul de hiperostoză scheletică difuză idiopatică.

În spondilartroza lombară durerea locală se întâlnește frecvent. Ea poate să fie însoțită de durere de tip radicular. Rădăcina afectată se identifică prin aprecierea reflexului rotulian (modificat în cazul interesării rădăcinii L3 sau L4), achilian (rădăcina S1) și prin aprecierea forței în musculatura gambei (mersul pe vârfuri imposibil în afectarea rădăcinii S1, iar mersul pe călcâie greu de realizat în cazul interesării rădăcinii L5). Când există apofize spinoase mai mari și în condiții de hiperlordoză sau ca urmare a turtirii discurilor intervertebrale poate apărea un contact între cele două apofize ale unor vertebre vecine. Are loc o modelare reciprocă a lor cu dezvoltarea unor neoarticulații interspinoase ce pot prin inflamație să devină dureroase. Această artroză interspinoasă apare cel mai frecvent în regiunea lombară și se produce mai des la femei. Ea mai poartă numele de boala Baastrup.

Rareori se produce sindromul de compresie medulară prin hernie de disc cervicală sau toracală. El nu apare în cazul localizării lombare, deoarece măduva spinării se termină la nivelul vertebrei L1. Hernierea mediană la nivelul coloanei lombare produce sindromul de „coadă de cal" în care domină tulburările sfincteriene și de sensibilitate în zona perineală.

Diagnosticul paraclinic al spondilartozei, indiferent de localizare, este eminamente radiografic, rareori fiind nevoie de o explorare tomografică sau scintigrafică.

La radiografia de față se urmărește:
— rectitudinea coloanei vertebrale;
— forma și dimensiunile corpilor vertebrali și ale spațiilor intervertebrale;
— aprecierea densității osoase;
— existența unor osteocondensări ale platourilor vertebrale;
— prezența de osteofite marginale.

Radiografia de profil poate pune în evidență:
— un proces de cifoză;
— modificare de formă și dimensiune a corpilor vertebrali;
— existența de hernii intraspongioase;
— prezența osteoartrozelor interspinoase;
— osteofite anterioare;
— eventuale deplasări ale corpilor vertebrali (ante sau retrolistezis).

Se mai pot practica tomografia computerizată, explorarea prin rezonanță magnetică sau mai ales mielografia pentru detectarea unui sindrom de compresiune medulară prin hernie discală.

Radiografia oblică 3/4 este folosită pentru detectarea osteofitelor dezvoltate postero-lateral în interiorul găurilor de conjugare. Când acestea se găsesc la coloana cervicală, ele explică radiculalgiile plexului brahial.

Mâna. Între articulațiile mâinii, cel mai des interesate sunt cele interfalangiene distale, unde osteofitele marginale realizează așa-numiții „noduli Heberden". Deformările articulare sunt frecvente și pot produce în planul orizontal deviere ulnară sau radială a ultimei falange. Nodulii Heberden se dezvoltă încet în luni sau ani, dar se pot forma și într-un interval de timp mai mic, caz în care apariția lor este frecvent precedată de fenomene inflamatoare severe. Femeile sunt mai des afectate decât bărbații. Reacția sinovială este în general redusă. Se înscriu însă câteodată reacții violente inflamatoare cu edem și hiperemie, posibil ca urmare a unor stimulări microcristaline.

Simultan, ulterior, sau mai rar inițial, pot fi afectate în același mod articulațiile interfalangiene proximale, situație în care nodulii similari poartă numele de „noduli Bouchard". Ei sunt localizați mai frecvent la index și medius.

O altă localizare frecventă la mână este la prima articulație carpo-metacarpiană (rizartroză). Câteodată în afară de îngustarea spațiului articular și de dezvoltarea de osteofite pot apărea și subluxații ale primului metacarpian în articulația pe care acesta o face cu osul trapez. Și în acest caz evenimentele pot fi simultane sau independente de afectarea articulațiilor interfalangiene.

Modificările artrozice apărute în cazul hemocromatozei sunt localizate preferențial la articulațiile metacarpo-falangiene ale degetelor 2 și 3.

Cotul. Artroza cotului se dezvoltă foarte rar și apare mai ales posttraumatic sau la muncitorii manuali care folosesc ciocane pneumatice. Progresia în timp a bolii poate duce la limitarea mișcărilor în această articulație.

Umărul. În această articulație nu apar decât excepțional de rar procese artrozice deoarece aici nu se dezvoltă presiuni asupra cartilajului.

Picior. Suferința primei articulații metatarso-falangiene este cea mai frecventă afectare. Proeminența medială a osteofitelor este caracteristică și denumită în mod curent „mont". Dezvoltarea suferinței poate fi accelerată de o încălțăminte strâmtă.

Interesarea artrozică a altor articulații ale piciorului este mai rară și deseori este consecința unor modificări de statică (picior plat).

Genunchii sunt frecvent afectați. Gonartroza (artroza genunchilor) deseori este însoțită de o sinovită medie, cu prezența posibilă de exsudat. În cazul unei imobilizări mai îndelungate musculatura periarticulară se atrofiază cu rapiditate. Când modificările degenerative se produc inegal între zona medială și cea laterală ale platoului tibial, articulația genunchiului se deformează (genu varus sau genu valgus) și devine instabilă. Pot să apară subluxații. Uneori este afectată bursa patelo-femurală. În acest caz se impune cercetarea depunerii de cristale de pirofosfat de calciu dihidrat.

Modificările degenerative ale cartilajului rotulei cunoscute sub denumirea de Condromalacia Patellae, interpretate în trecut ca o entitate distinctă, sunt socotite acum ca o expresie a bolii artrozice a genunchiului.

Şoldul. Coxartroza primară apare mai des la bărbaţi spre deosebire de gonartroza care este mai frecventă la femei. Formele secundare se dezvoltă de obicei ca urmare a unor malformaţii coxo-femurale, cel mai des subluxante. Durerea din coxartroză apare la mers şi mai ales la urcare şi coborâre. Ea poate fi locală sau reflectată în regiuni vecine, în creasta iliacă, în fesă, sau chiar spre genunchi. Mişcările pasive ale articulaţiei sunt limitate de durere. Coxalgia poate fi confundată cu durerea din inflamaţia bursei trohanteriene ce se află între m.gluteus maximus şi marele trohanter. Deosebirea între cele două suferinţe o face mobilitatea în articulaţia şoldului care este limitată şi foarte dureroasă în cazul coxartrozei. În această suferinţă se poate marca scurtarea membrului inferior. Aceasta induce poziţii statice vicioase şi dificultăţi de mers, cu modificări consecutive pe coloana lombară. Examenul radiografic înregistrează în afara semnelor generale (îngustarea interliniei articulare, producere de osteofite, osteoporoză) deformări ale capului şi cotilului femural.

TRATAMENT

Tratamentul bolii artrozice urmăreşte îndepartarea durerii, creşterea mobilităţii în articulaţiile suferinde şi împiedicarea progresiei bolii. Aceste scopuri pot fi realizate printr-o reducere a solicitării articulare, prin modalităţi medicamentoase şi fizioterapeutice sau prin intervenţii chirurgical-ortopedice.

Bolnavilor obezi li se recomandă corectarea greutăţii printr-o dietă hipocalorică, mai ales dacă articulaţiile suferinde sunt cele ale coloanei lombare sau ale membrelor inferioare.

Pacienţilor care practică meserii ce solicită articulaţiile în mod nefiziologic, li se sugerează schimbarea locului de muncă sau întreruperi intermitente ale procesului pentru perioade scurte de timp în care să se practice o gimnastică recuperatoare.

Exerciţiile fizice ameliorează mobilitatea articulară şi previne atrofia prin inactivitate a musculaturii periarticulare. Sunt preferate exerciţiile izometrice.

Procedurile fizice includ folosirea căldurii fie sub formă de băi calde, împachetări cu parafină, diatermie, infraroşii, ultrasunete. Uneori căldura umedă este preferată celei uscate de către unii bolnavi. Rareori căldura agravează durerea şi atunci se pot recomanda aplicaţii de pungă cu gheaţă.

Corecţiile chirurgical-ortopedice implică rezecţia marilor osteofite, artroplastii, artrodeze sau alte proceduri.

Medicamentele utilizate în terapia artrozelor vizează în special îndepărtarea durerii, remiterea inflamaţiei exsudative şi refacerea cartilajului. În acest sens se

folosesc în special antiinflamatoare nesteroidiene pe cale generală sau topic locală, medicaţie corticoidă ce se administrează local intraarticular şi extracte de cartilaj.

Tolerabilitatea digestivă, prezenţa unor suferinţe simultane, costul medicamentului şi experienţa medicului în folosirea drogului determină selecţia şi recomandarea sa.

Cu valoare antialgică şi/sau antiinflamatoare se apelează la medicamente din grupa celor nesteroidiene. Este de evitat fenilbutazona pe cale generală din cauza marii sale agresivităţi digestive.

Observaţii experimentale arată că unele dintre aceste medicamente (acid acetil-salicilic, indometacin) datorită proprietăţilor lor antiprostaglandinice au efecte secundare defavorabile atunci când sunt administrate în cure prelungite. Interferarea metabolismului proteoglicanilor ar avea urmări pe reparaţia microfracturilor osului subcondral, ceea ce ar duce la apariţia de chiste în aceste zone.

Unele dintre substanţele nesteroidiene sunt încorporate în unguente pentru folosire locală.

Substanţele corticoide se prescriu intra- sau periarticular. Injectarea intraarticulară este indicată mai ales în perioade de inflamaţie articulară cu lichid sinovial abundent. Administrările repetate pot da însă deteriorari ale cartilajului, de aceea se recomandă spaţierea prizelor, mai ales în cazul articulaţiilor membrelor inferioare care sunt supuse în mod permanent presiunii greutăţii corporale. Injecţiile periarticulare sau în tendoane nu sunt însoţite de efecte negative asupra cartilajului.

În scopul refacerii cartilajului se administrează extract de cartilaj sau acetilglucozamină în injecţii *im*. Rezultatele favorabile pretinse nu sunt însă unanim acceptate.

ATITUDINI TERAPEUTICE SPECIFICE DIVERSELOR LOCALIZĂRI

În afara principiilor generale menţionate anterior, fiecare articulaţie beneficiază de câteva soluţii terapeutice suplimentare.

La mână, în cazul rizartrozei, se obţin beneficii importante prin administrări intraarticulare de corticoizi. În cazurile avansate, invalidante ale suferinţei, se recomandă corectarea chirurgicală. Inflamaţia nodulilor Heberden poate fi atenuată prin fizioterapie locală, cu proceduri calde.

Osteoartrita metatarso-falangiană a halucelui ridică problema corectării chirurgicale atunci când osteofitele marginale sunt de dimensiuni mari.

Gonartroza beneficiază de exerciţii fizice, cele mai recomandate fiind cele efectuate în apă. Se interzice în perioadele dureroase plasarea în timpul nopţii a unei perne sub genunchi în scop antialgic, pentru că la o folosire îndelungată poate

fixa articulația în flexie. Pentru inflamația exsudativă a marii cavități articulare sau a burselor din jurul articulației se poate apela la corticoterapie locală.

Osteoartrita de șold este uneori invalidantă și poate duce la anchiloză. În aceste cazuri în fazele inițiale se insistă pe exerciții fizice pasive și active pentru împiedicarea fibrozei capsulare, cauză importantă a pierderii mobilității. Artroplastia totală de șold are succes în cazurile de anchiloză totală.

În cazul afectării coloanei vertebrale cervicale, căldura locală și substanțele analgetice sunt de mare utilitate. În situațiile rare de compresie a rădăcinii nervoase se folosește tracțiunea pe plan înclinat. Lombalgia din spondiloza lombară răspunde bine la căldură locală, repaus, medicație analgetică și/sau antiinflamatoare. Nevralgia sciatică asociată poate să dispară după infiltrații locale paravertebrale, acupunctură, infiltrații epidurale sau rahianestezie. În cazurile severe cu deficite neuromotorii se impune intervenție chirurgicală (laminectomie, nucleoliză, discectomie).

PROGNOSTIC

Evoluția și prognosticul suferinței sunt total imprevizibile în absența vreunui tratament. Terapia poate întârzia progresia bolii și are valoare profilactică pentru protejarea articulațiilor contralaterale, ce de obicei sunt supuse unui efort suplimentar, mai ales în cazul localizărilor la membrele inferioare.

BIBLIOGRAFIE

1. Bole G.G.-Osteoarthritis-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen, Bennett (Eds)- Grune & Stratton 1986 p.345
2. Brandt K.D.-Treatment of osteoarthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.1631
3. Brandt K.D., Kovalov K.- Osteoarthritis-in „Harrison's principles of internal medicine" 12th Ed-Wilson, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Fauci (Eds)-McGraw Hill 1991 p.1475
4. Hamerman D.D.-The biology of osteoarthritis-N.Engl.J.Med. 1989/320/1322
5. Hough A.J., Sokoloff L.-Pathology of osteoarthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.1571
6. Howell D.S.-Etiopathgenesis of osteoarthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed-McCarty (Ed)-Lea & Febiger 1989 p.1595
7. Howell D.S.-Osteoarthritis: degenerative joint disease-in „Cecil Textbook of medicine" 19th Ed-Wyngaarden, Smith, Bennett (Eds)-Saunders 1992 p.1554
8. Moskowitz R.W.-Osteoarthritis-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed-Katz (Ed)-Lippincott 1990 p.569
9. Moskowitz R.W., Goldberg V.M.-Osteoarthritis-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (Ed)-Arthritis Foundation 1988 p.171

18 OSTEOPOROZA

Osteoporoza este definită ca o diminuare a cantității de os pe unitate de volum. Sunt interesate în egală măsură atât matricea de susținere cât și componenta minerală. În osteomalacie pierderea de os este determinată în special de o insuficientă mineralizare, matricea osoasă fiind aproape indemnă.

Osteoporoza reprezintă una dintre marile probleme de sănătate în lume, mai ales în ceea ce privește omul în vârstă.

STRUCTURA, FORMAREA ȘI RESORBȚIA OSULUI

Osul este un țesut compus dintr-o matrice organică formată în mod principal din colagen pe care se depun cristale fine de hidroxiapatită. Această structură este într-o permanentă remodelare indusă de cele două tipuri de celule cu funcții antagonice: osteoblaști și osteoclaști.

Osteoclastul induce resorbția osului formând cavități de eroziune. Această degradare permanentă de os este urmată imediat de o sinteză de matrice osteoidă ce va fi mineralizată și va crea o nouă unitate funcțională numită osteon. Osteonul este format din lame osoase cilindrice și concentrice, centrate de un canal haversian în care se găsesc vase sanguine. Osteonii sunt orientați după liniile de forță ale solicitării mecanice.

Osteoblastul, celula implicată în formarea osului, derivă dintr-o celulă progenitoare numită proosteoblast ai cărui precursori îndepărtați sunt comuni cu cei ai țesutului conjunctiv. Fiecare osteoblast, după realizarea unui ciclu de sinteză matriceală, trece într-o stare inactivă numită osteocit. Formarea de os nou este rezultatul proliferării și diferențierii proosteoblaștilor și posibil al activării osteocitelor.

Matricea osoasă de colagen este sintetizată de osteoblast. Ea este formată din molecule de colagen de tip I, care se asamblează apoi în fibrile. În afară de colagen, osteoblastul sintetizează și secretă și alte proteine componente ale matricei osoase. Una dintre ele este osteocalcina (o fosfoproteină). Ea fixează calciul datorită prezenței în structura sa a acidului gama—carboxi—glutamic. Formarea osteocalcinei este dependentă de vitamina K și este stimulată de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Osteoblastul sintetizează și osteonectina (o fibroproteină analoagă fibronectinei), proteină ce formează legătura între calciu și colagen. În afara acestor proteine sintetizate de osteoblast, în os se mai fixează proteine sanguine ca serumalbumina și o *alfa*-2-glicoproteina. În rețeaua de fibrile de colagen se

localizează elementele minerale. Mecanismul intim al acestui proces este total necunoscut. Se presupune că elementul determinant este aspectul stereochimic creat de textura fibrilară. Elementele minerale sunt în mod determinant calciul şi fosforul. Pentru mineralizare este nevoie de o concentraţie optimă a acestor elemente în plasma şi în lichidul interstiţial care scaldă osteoblaştii şi osteoclaştii. Se mai găsesc în cantităţi mici ioni de Na, K şi urme de Zn. În mediu se găseşte fosfataza alcalină, enzimă sintetizată de osteoblaşti care catalizează hidroliza pirofosfatului, permiţând mineralizarea.

Resorbţia osului este un proces complex şi foarte puţin lămurit în care sunt implicate celulele osteoclastice bogate în colagenaze, proteaze şi fosfatază acidă. Este ştiut că întâi are loc o resorbţie a fazei minerale şi apoi a matricei, aceasta din urmă datorită acţiunii colagenazelor din osteoclaşti.

Activitatea metabolică a ţesutului osos se desfăşoară în mod continuu şi este de aşteptat un echilibru dinamic între activitatea litică şi cea de sinteză. Cantitatea de ţesut osos mobilizat de un osteoclast este refăcută de aproximativ 150 de osteoblaşti. În acest proces de permanentă remodelare, calciul, elementul mineral fundamental, are un turnover care variază cu vârsta de la 20%/an în copilărie, la 3-5%/an la adult. Între decadele 4 şi 5 de viaţă debutează o resorbţie osoasă fiziologică, masa scheletică scăzând anual la ambele sexe cu 0,3-0,7%, datorită reducerii activităţii osteoblaştilor indiferent de aportul alimentar de calciu. Ambele procese, de sinteză şi de liză sunt modulate de factori interni (în principal hormonali) şi externi (vitamine şi substanţe minerale).

REGLAREA ACTIVITĂŢII BIOLOGICE A OSULUI

Echilibrul funcţional dinamic între activitatea osteoblastică şi cea osteoclastică este influenţat de mai mulţi factori, între care cei mai importanţi sunt:

— factori reglatori ai metabolismului fosfocalcic (hormonul paratiroidian, vitamina D, calcitonina);

— factori hormonali diverşi (glucocorticoizi, androgeni, estrogeni, hormoni tiroidieni);

— factori de creştere celulară (somatomedina, factori de creştere de origine epidermală, fibroblastică, sau derivaţi din trombocite);

— factori locali (prostaglandina E2, factori de activare a osteoclastului);

— ioni ca fosforul şi calciul;

— exerciţii fizice în condiţii de gravitaţie.

Exerciţiul fizic în condiţii de gravitaţie este cel mai important factor exogen în menţinerea echilibrului procesului de remodelare a osului. Persoanele sedentare cât şi imobilizările prelungite datorate altor suferinţe sunt puternic

supuse riscului de osteoporoză. De asemenea, reducerea marcată a gravitației (zboruri cosmice) duce la o pierdere marcată și rapidă a masei osoase și musculare.

Un alt grup de factori importanți care influențează echilibrul metabolic al osului este constituit din hormonii și vitaminele ce controlează metabolismul calciului.

Hormonul paratiroidian, a cărui producție este stimulată de hipocalcemie, acționează asupra a trei organe țintă. În os, stimulează resorbția osteoclastică și maturarea proosteoclaștilor. La rinichi acționează în mod direct, crescând resorbția calciului și favorizând excreția de fosfor și, în mod indirect, inducând conversia 25 hidroxicolecalciferol în 1,25-dihidroxicolecalciferol (forma activă a vitaminei D) datorită stimulării enzimei specifice (1-*alfa*-hidroxilază). Acțiunea pe tubul digestiv se face indirect, prin intermediul vitaminei D, prin care se stimulează puternic absorbția intestinală de calciu și fosfor.

Vitamina D crește în plus și resorbția tubulară de calciu prin acțiune directă și accelerează resorbția osteoclastică a osului.

Calcitonina, secretată de celulele parafoliculare tiroidiene, inhibă resorbția osteoclastică a osului.

În fapt aceste acțiuni hormonale și vitaminice sunt modalități de corectare a modificărilor calciului seric. Scăderea acestuia este compensată printr-o mobilizare din depozite (os), prin creșterea absorbției digestive și prin amplificarea resorbției renale. Toate aceste procese sunt mediate de hormonul paratiroidian și de vitamina D. Calcitonina are efecte contrare, de stopare a resorbției osoase. Secreția ei este stimulată de hipercalcemie.

Ceilalți factori menționați își fac simțită existența în diverse stări patologice sau au fost evidențiați experimental. Osteoporoza din mielomul multiplu este explicată prin elaborarea de către limfocitele umane patologice a unor factori de activare a osteoclaștilor. Influența lor în condiții normale este minimă.

TIPURI DE OSTEOPOROZĂ

Osteoporoza poate fi determinată fie de creșterea resorbției de os, fie de scăderea ratei de formare a osului. Această dezechilibrare a activității celulelor osteoblastice și osteoclastice se produce în special prin alterarea mecanismelor de reglare, mai ales prin intervenția factorilor hormonali. După modul în care este afectat osul, osteoporoza este împărțită în două tipuri:

— osteoporoza de tip I sau trabeculară, a osului spongios care interesează în special rețeaua de travee osoase. Acest tip este legat de activitatea gonadică. Încetarea acestei funcții este însoțită de o pierdere accelerată de os trabecular care

se poate corecta prin administrări hormonale. Osteoporoza trabeculară predispune la fracturi şi tasări vertebrale ce apar mai frecvent la femeie după menopauză;

— în osteoporoza de tip II în care pierderea de os cortical şi trabecular se fac proporţional. În acest tip numărul de osteoclaşti este mai mare ca în tipul I, ceea ce s-ar putea explica printr-o secreţie crescută de parathormon. În tipul II se înscriu mai frecvent fracturi de şold ce apar cu frecvenţă egală la ambele sexe.

Osteoporoza postmenopauză şi de involuţie. Pierderea fiziologică de os începe în jurul vârstei de 50 de ani. Femeile pierd 35-40% din osul cortical şi 55-60% din osul trabecular, pe când bărbaţii pierd cam cu 1/3 mai puţin. Procesul interesează mai precoce osul trabecular decât pe cel cortical. Se consideră că un subiect are la vârsta de 80 de ani aproximativ jumătate din cantitatea de os ce o avea la vârsta de 30-35 de ani.

Osteoporoza de menopauză interesează în special osul trabecular, pe când cea a vârstnicului este atât corticală cât şi trabeculară.

Osteoporoza de vârstă este considerată a se produce prin scăderea activităţii osteoblaştilor şi mai puţin prin creşterea numărului osteoclaştilor. Calcitonina, inhibitorul resorbţiei osteoclastice, înregistrează o scădere a nivelului său bazal odată cu înaintarea în vârstă, indiferent de sex. În acest context dezechilibrul între funcţiile celor două tipuri de celule favorizează pierderea de os.

În plus organismul vârstnicului are un comportament special în ceea ce priveşte metabolismul vitaminei D. Convertirea formei inactive (25- hidroxivitamina D) în formă activă (1,25- dihidroxivitamina D) are loc în rinichi sub influenţa hormonului paratiroidian. La bătrân, enzima responsabilă de această conversie scade odată cu vârsta (sau îi scade reactivitatea la acţiunea hormonului), determinând creşteri progresive de parathormon, fenomen prin care se accelerează resorbţia osului.

În osteoporoza vârstnicului s-au mai implicat limitarea eforturilor fizice cu repercusiuni pe masa musculară şi osoasă, o dietă excesivă în proteine şi fosfor, dar restrictivă caloric la cei ce se supun unor cure de slăbire. În acest context necesarul de calciu trebuie să crească la omul în vârstă de la 1 la 1,5g/zi, mai ales că absorbţia gastrointestinală este diminuată.

Menopauza (naturală sau chirurgicală) evidenţiază la aproximativ 10 ani de la instalare o osteoporoză marcată. În acest tip de osteoporoză, cu predominenţă trabeculară, se produce o creştere a activităţii osteoclaştilor. Sunt explicaţii care consideră că defectul de estrogeni creşte excesiv sensibilitatea acestor celule la hormonii paratiroidieni care înscriu o scădere de sinteză. Are loc de asemenea o scădere a absorbţiei digestive de calciu. Femeia, după instalarea menopauzei, este supusă efectelor vârstei şi noilor condiţii hormonale.

Datorită activării osteoclaştilor, osteoporoza de menopauză este însoţită de valori ridicate ale calciuriei, spre deosebire de cea de involuţie care nu prezintă calciurie excesivă.

Osteoporoza nutriţională. Deficitul alimentar de calciu, fosfor, proteine şi/sau vitamine poate fi cauză de osteoporoză. Sunt cunoscute stările fiziologice de sarcină şi alăptare, situaţii în care necesarul de calciu se dublează sau chiar triplează şi în care masa osoasă scade.

Alcoolismul cronic poate induce osteoporoza datorită stării de denutriţie şi prin influenţele pe care le are pe tubul digestiv (gastrita atrofică, interferenţa absorbţiei intestinale de calciu). În plus activitatea osteoblaştilor scade sub influenţa alcoolului.

Osteoporoza prin imobilizare. Prin imobilizare, masa osoasă locală sau generală scade profund şi rapid. O imobilizare completă de 6 luni produce o pierdere a unei treimi din masa osoasă preexistentă. Suferinţe neurologice sau ortopedice cu para- sau quadriplegie constituie exemple tipice. Trebuie subliniat însă că mişcarea prin ea însăşi nu protejează de osteoporoză, ci numai atunci când sunt folosiţi muşchii în acţiunea lor antigravitaţională. Cosmonauţii, în timpul expunerii la condiţii agravitaţionale, dezvoltă osteoporoza rapidă şi profundă, în ciuda unor exerciţii fizice foarte intense. În condiţii de agravitaţie sau imobilizare prelungită, calciuria creşte semnificativ. În ambele cazuri pierderea de os trabecular este mai mare ca cea de os cortical.

Osteoporoza indusă medicamentos. Mai multe medicamente folosite în cure îndelungate pot produce osteoporoză. Între acestea, heparina este socotită a induce pierdere de os datorită influenţelor negative pe care medicamentul le are asupra metabolismului mucopolizaharidelor din colagen care devine impropriu fixării calciului.

Metotrexatul poate induce osteoporoza datorită efectelor sale citotoxice si calciurice.

Alte medicamente cu potenţial osteoporotic, la utilizări în cure îndelungate, sunt fenitoina, barbituricele, metalele grele, hidroxidul de aluminiu, acesta din urmă acţionând prin fixarea fosfatului în tubul digestiv.

Trebuie amintită însă situaţia favorabilă în care datorită retenţiei de calciu pe care o induc diureticele tiazidice, osteoporoza este întârziată la bolnavii care iau astfel de medicament pentru hipertensiune arterială.

Osteoporoza secundară altor boli. Orice suferinţă cronică consumptivă determină osteoporoza prin imobilizare şi malnutriţie. Dacă bolnavul este supus unei terapii cortizonice, aceasta constituie un factor agravant.

În cazul insuficienţei renale cronice, vicierea metabolismului vitaminei D are repercusiuni pe echilibrul troficităţii osului.

Osteoporoza difuză care apare în cazul mielomului multiplu este urmarea secreţiei de către celula mielomatoasă a unui factor de activare a osteoclaştilor. Acelaşi tip de factor este implicat şi în cazul limfomului malign hodgkinian şi al leucemiei limfatice cronice, originea lui fiind în celula limfatică.

Excesul de hormoni glucocorticoizi este cunoscut ca element determinant al producerii osteoporozei spontane (sindrom Cushing) sau datorită administrării terapeutice îndelungate pentru suferințe respiratorii, hematologice sau reumatologice. Peste 80% dintre bolnavii care au luat mai mult de 1 g prednison prezintă osteopenie. Prin efectele antianabolice pe care le au, glucocorticoizii inhibă sinteza de colagen și formarea de os nou de către osteoblaști, al căror număr scade. În plus, acești hormoni reduc absorbția intestinală de calciu și fosfor prin acțiune directă pe intestin și indirect prin deprimarea conversiei renale a 25 în 1,25 dihidroxivitamina D. O doză de 10 mg prednison pe zi nu afectează absorbția calciului. Inducând creșterea secreției de parathormon, glucocorticoizii activează indirect osteoclaștii. În acest context de exces hormonal sunt afectate atât faza minerală cât și osteoidul. Oasele cu conținut trabecular, cum sunt coastele și vertebrele au un risc sporit de fracturi.

Modul de acțiune al hormonilor tiroidieni în inducerea osteoporozei este necunoscut dar este știută activitatea vie a osteoblaștilor și a osteoclaștilor în tireotoxicoză, cu predominența resorbției față de procesul de sinteză.

Hiperparatiroidismul (primar sau secundar) crește turnoverul osos și remodelarea, cu accentuarea netă a resorbției osoase prin creșterea numărului de osteoclaști. Drept urmare se produce o proliferare fibroasă a măduvei osoase (osteita fibroasă chistică). Hiperparatiroidismul secundar apare ca un răspuns la o hipocalcemie prelungită, urmare a unei absorbții intestinale deficitare de calciu, care la rândul ei este o consecință a vârstei sau a lipsei de vitamina D.

Osteogenesis imperfecta. Acest grup de suferințe se caracterizează printr-o imposibilitate (genetic determinată) de a forma un colagen calitativ și cantitativ normal. Cele mai multe defecte se înscriu la colagenul de tip I. Susceptibilitatea sau numărul mare de fracturi și deformări osoase orientează diagnosticul mai ales când apar la subiecți tineri.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul clinic al osteoporozei este foarte dificil. El poate fi bănuit atunci când se sumează mai multe condiții patogenice. Subiectiv, osteoporoza se poate exprima prin dureri la nivelul osului, iar obiectiv se poate înregistra o diminuare a masei musculare (semn indirect). De obicei, localizarea de elecție la debut este la nivelul vertebrelor lombare cu lombalgie cronică.

Testele de laborator ca numărătoarea de eritrocite, leucocite, măsurarea VSH, aprecierea calciuriei, calcemiei, fosforemiei, fosfatazei alcaline, creatininei sanguine pot orienta diagnosticul spre o cauză a osteoporozei secundare. Ele nu sunt afectate în variantele determinate de menopauză sau de vârsta înaintată. Pentru confirmarea originii unei osteoporoze secundare se efectuează elecroforeza

proteinelor serice (evocatoare pentru mielom), se măsoară tiroxina, se determină nivelul de parathormon.

Radiografia osoasă este însă examenul paraclinic cel mai comun în explorarea osteoporozei. El devine însă pozitiv numai după ce se pierde aproximativ 30-50% din osul mineral. Primele modificări evidente apar după câțiva ani de la debutul procesului și sunt constituite din:

— demineralizare difuză, uneori insulară;

— scăderea numărului de travee osoase, uneori cu o densificare suplimentară a celor restante, dictată de solicitările mecanice;

— neregularități ale suprafețelor endostale;

— subțierea corticalei oaselor lungi.

Examenul radiografic este însă destul de relativ, mai ales în fazele inițiale ale suferinței, deoarece în executarea lui intervin multiple variabile de tehnică ca durata expunerii, diferențele inevitabile ale compoziției soluțiilor revelatoare utilizate la developare etc. De aceea radiografia osoasă nu permite comparații la intervale mici de timp și nici aprecierea eficacității unei terapii. Pentru eliminarea acestor inconveniente se practică așa-zisă radiogrammetrie care reprezintă radiografia osoasă comparată cu densitatea unei folii standard de aluminiu.

De mare acurateţe sunt însă tehnicile moderne ca absorbimetria fotonică și tomografia computerizată cantitativă.

Absorbimetria unifotonică se bazează pe faptul că o rază fotonică emisă de un radioizotop (de obicei izotopul 125 al Iodului), la trecerea prin locul de măsurare este atenuată de structurile osoase. Gradul de atenuare permite evaluarea conținutului mineral al osului. Prin această metodă se apreciază de obicei densitatea osoasă la extremitatea distală a radiusului. Metoda este reproductibilă și evaluează în special osul cortical. Ea nu poate fi folosită pentru aprecierea densității osoase a vertebrelor pentru care se folosește absorbimetria bifotonică. În acest caz, sursa (gadolinium 153) emite fotoni de două energii distincte, ceea ce permite diferențierea cu mai mare ușurință a densității țesuturilor moi de cea a osului. Avantajul metodei constă în faptul că măsoară densitatea unor oase cu mare conținut trabecular, cum sunt vertebrele lombare. Plăcile de aterom aortic precum și existența osteofitelor denaturează rezultatele.

Metodele de osteodensimetrie prin absorbție fotonică permit studii longitudinale ale procesului de osteoporoză.

Tomografia computerizată cantitativă măsoară densitatea osului trabecular. Aparatul compară energia absorbită de os cu cea absorbită de un manechin. Osteodensimetria prin absorbție fotonică exprimă rezultatele în funcție de suprafață (g/cm^2) iar tomografia computerizată cantitativă le raportează la volum (mg/cm^3).

O metodă nouă este analiza activării neutronice. Ea se bazează pe iradierea neutronică (pe arii restrânse sau corporal) prin care izotopul 48 (stabil) al calciului

este convertit în cel radioactiv (49 Ca). Revenirea la forma inițială stabilă (48 Ca) este măsurată. Cum 99% din calciu este fixat pe schelet, metoda apreciază foarte exact masa osoasă totală sau regională, dar fiind foarte costisitoare ea se practică pe scară redusă.

În perioada inițială de încercări este metoda de măsurare a vitezei de transmitere a ultrasunetelor la nivelul rotulei. Procedura este considerată a fi la fel de sensibilă ca și absorbimetria bifotonică.

Biopsia osoasă transiliacă după administrarea de tetraciclină este utilă pentru măsurarea formarii de os apozițional. Se administrează două cure de trei zile de tetraciclină la interval de două săptămâni. La câteva zile după a doua cură se practică biopsia osoasă. Osul captează tetraciclina și o depune în arii de mineralizare activă unde se evidențiază prin fluorescență. Se apreciază distanța dintre cele două repere reprezentate de depunerile de antibiotic.

Prin toate aceste metode se urmărește evoluția procesului de osteoporoză, mai ales pentru a se estima eficacitatea tratamentului. Cele mai folosite și verificate sunt absorbimetria fotonică și tomografia computerizată cantitativă.

În mod curent explorarea paraclinică include:

— examenul radiografic al porțiunilor afectate;

— determinări serice ale calciului, fosforului și al fosfatazei alcaline socotită a fi un indicator al formării osului;

— aprecierea nivelului seric al parathormonului și al vitaminei D;

— măsurarea calciuriei care, la o dietă cu un aport zilnic de 600-800 mg, variază între 100-200 mg. Valori sub 100 mg la mai multe determinări sugerează un defect de absorbție a calciului;

— determinarea hidroxiprolinei urinare care la valori crescute semnifică o resorbție osoasă accelerată.

Recent s-a demonstrat că măsurarea osteocalcinei serice reprezintă un test sensibil al turnoverului osos, fiind un martor sensibil al formării de os nou. Valorile ei cresc în boala Paget, hiperparatiroidism, osteodistrofie renală și scad în hipoparatiroidism. Osteocalcina înscrie creșteri semnificative după 4-8 luni de tratament eficient al osteoporozei.

CELE MAI FRECVENTE LOCALIZĂRI

Deși este un proces difuz, cele mai dese localizări se întâlnesc la nivelul coloanei vertebrale, colului femural, extremității distale a radiusului și carpului.

Osteoporoza vertebrală începe cu subțierea corticalei care rămâne neîntreruptă. Apoi scade numărul de travee. Eventualele eroziuni corticale ridică suspiciunea unei boli maligne. Avansarea procesului duce la deformări vertebrale variate, iar cedarea platoului permite hernierea nucleului pulpos în corpul vertebral

producând nodulii Schmorl. Cedarea marginilor duce la fracturi sau turtiri de corpi vertebrali. Cele mai frecvente localizări sunt la coloana lombară sau toracală inferioară. Colapsul vertebral multiplu duce la deformări ale coloanei vertebrale cu cifoscolioză. Simptomatologia clinică este ştearsă şi reprezentată la peste 50% din cazuri de dureri difuze regionale.

Osteoporoza colului femural nu prezintă o simptomatologie proprie până când se produce complicaţia majoră — fractura. Osteoporoza explică la bătrâni incidenţa mare a fracturilor, la traumatisme minime sau uneori chiar la simple aplecări sau purtatul unor greutăţi mici.

Localizarea la extremitatea distală a oaselor antebraţului explică de asemenea incidenţa mare a fracturilor la traumatisme minime ale regiunii.

TRATAMENT

Osteoporoza poate fi, într-o oarecare măsură, mai uşor prevenită decât tratată. Între mijloacele profilactice recomandate, mai ales pentru femei în perioada de menopauză, se numără proceduri nemedicamentoase şi medicamentoase. Ca efort fizic (modalitate de menţinere a masei osoase) se sugerează mersul pe jos pe distanţe minime de 2-2,5 km/zi şi trei ore de exerciţii fizice pe săptămână. Programele de exerciţii fizice regulate duc la o creştere semnificativă de masă osoasă.

Se recomandă un aport de calciu (alimentar şi medicamentos) de aproximativ 1000 mg/zi pentru bărbat şi pentru femeie în perioada de premenopauză, şi 1500 mg/zi după instalarea menopauzei. Conţinutul în calciu elementar este diferit în funcţie de sarea sub a cărui formă se află: carbonatul de calciu conţine 40% calciu elemental, fosfatul de calciu 30%, lactatul sau citratul de calciu 15% şi gluconatul 10% (procente rotunjite). Dozele zilnice menţionate nu trebuie să provoace o calciurie care să depăşească 300 mg/zi, caz în care creşte riscul calculozei renale.

Pentru asigurarea unei absorbţii optime a calciului alimentar şi pentru a menţine o balanţă pozitivă a sa, s-a recomandat un aport suplimentar de vitamina D (400-800 UI/zi) sub diverse forme. Doze săptămânale de peste 50 000 UI devin periculoase prin hipercalcemia şi prin hipercalciuria pe care le provoacă. În aceeaşi linie se înscrie şi expunerea la lumina solară, care reprezintă prin razele sale UV un stimul pentru formarea vitaminei D în piele.

Terapia de substituţie cu estrogeni şi progestative se recomandă la femei în perioada de menopauză şi de postmenopauză. Ea este reputată a inhiba resorbţia osului şi a creşte absorbţia intestinală de calciu. Cu toate acestea masa osoasă nu pare să crească pentru că nu există o stimulare osteoblastică simultană. Terapia cu estrogeni devine ineficace după 5 ani de la instalarea menopauzei. Acest

tratament măreşte însă incidenţa neoplaziilor genitale la femeie ca şi frecvenţa trombozelor venoase. De aceea el are recomandări restrânse, în special pentru pacientele cu risc mai mare de fracturi. El se face sub indicaţie şi control ginecologic periodic ce merge până la biopsia de endometru şi mamografie la fiecare 2 ani.

Atunci când osteoporoza poate deveni cauză de fracturi, în afară de săruri de calciu, vitamina D şi eventual estrogeni, la tratament se recomandă a fi adăugată florura de sodiu. Florul stimulează formarea de osteoid predominant în osul trabecular. De aceea este reputat a scădea frecvenţa fracturilor coloanei vertebrale. Incorporarea florului în hidroxiapatită modifică mărimea şi structura cristalelor şi oferă osului o rezistenţă sporită la acţiuni litice enzimatice. Florura de sodiu se administrează în doze de 40-50 mg/zi timp îndelungat (1-2 ani). Ea are reputaţia unei eficienţe reale în suferinţele osteoporotice vertebrale, dar nu operează pe corticală şi pe zonele trabeculare ale oaselor lungi. Poate avea efecte secundare digestive (greaţă, epigastralgii) şi periarticulare (periartrita prin precipitare de fluoroapatită în tendoane).

În prezent sunt discutate şi încercate şi alte soluţii terapeutice care utilizează calcitonina sau difosfonaţii.

Hormonul ar fi util numai în cazurile în care se înscrie un turnover osos ridicat. Se foloseşte calcitonina de somon, sau cea preparată sintetic. Se administrează în injecţii subcutanate zilnice (50 UI/zi) sau în spray nazal (200 UI /zi). În alte tipuri de osteoporoză studii de lungă durată nu au confirmat însă speranţele puse în calcitonină.

Etidronatul disodic (5-10 mg/zi) este considerat a avea efecte net favorabile în terapia osteoporozei. Este folosit în cure continue sau intermitente, singur sau în combinaţii cu alte medicamente.

Un exemplu de schemă terapeutică este cel care se desfăşoară în trei etape. După trei zile de administrare de fosfor sau parathormon, etapă prin care se urmăreşte activarea osteoclaştilor, se prescrie etidronat disodic pentru următoarele 15 zile în scopul stopării activităţii osteoclastice. Ciclul se reia după 10 săptămâni de pauză pentru o perioadă de 9-24 luni.

Osteoporoza de menopauză beneficiază de terapia hormonală cu asumarea riscului efectelor secundare. Rezultatele sunt cu atit mai bune cu cât în perioada preclimacterică se administrează calciu în scopul îmbogăţirii masei osoase.

Reducerea osteoporozei induse de excesul de hormoni glucocorticoizi este foarte dificilă. Ea este strâns legată de posibilitatea reducerii dozelor sau administrării discontinui sau alternante. De regulă această atitudine trebuie suplimentată cu săruri de calciu, anabolizante, vitamina D şi chiar florură de sodiu.

În final trebuie amintită situaţia favorabilă, în care datorită retenţiei de calciu pe care o induc diureticele tiazidice, osteoporoza este întârziată la bolnavii care iau astfel de medicamente.

Tratamentul simptomatic al durerilor osoase se face cu antialgice obişnuite, iar complicaţiile de tip fractură ale osului osteoporotic au un beneficiu suplimentar dacă cele două fragmente de os se înscriu într-un circuit electric cu anumite constante de tensiune şi intensitate.

Înţelegerea redusă a cauzelor şi a mecanismelor de producere a osteoporozei a făcut ca şi soluţiile de corecţie să fie destul de inconsistente. Existenţa multiplelor scheme terapeutice propuse, precum şi rezultatele contradictorii obţinute nu au permis până acum elaborarea unei atitudini standardizate şi eficiente.

BIBLIOGRAFIE

1. Altmann R.D.,Gray.- Bone diseases-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.620
2. Hahn B.- Osteopenic bone disease-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea & Febiger 1989 p.1812
3. Lyles K.W.- Osteoporosis- in „Textbook of internal medicine" 1st Ed- Kelley (Ed)- Lippincott 1989 p.2601
4. Moise A., Suteanu St.- Date actuale privind osteoporoza.Probleme de etiopatogenie şi tratament-in „Actualităţi de medicină internă" - St Suteanu (ed)- Ed. Medicală 1991 p.322
5. Suteanu St., Moise A.- Probleme actuale in tratamentul osteoporozei- in „Actualităţi de medicină internă" - St. Suteanu (Ed)- Ed. medicală 1991 p.358
6. Raisz L.G.- Local and systemic factors in the pathogenesis of osteporosis- N.Engl.J.Med 1988/318/818
7. Riggs L.R., Hodgson S.F.- Effect of fluoride treatment on the fracture rate of postmenopausal women with osteoporosis- N.Engl.J.Med. 1990/322/802
8. Riggs L.R.- Osteoporosis-in „Cecil textbook of Medicine" 19th Ed- Wyngaarden, Smith, Bennett (Eds)- Saunders 1992 p.1426
9. Storm T., Thamsborg G., Steiniche T.- Effect of intermitent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis- N.Engl.J.Med 1990/322/1265

19 OSTEONECROZA

Această suferință care semnifică moartea celulelor osoase, mai poartă numele de necroză avasculară, necroză aseptică, necroză ischemică a osului. Ea are cauze multiple și poate să apară: posttraumatic (fracturi sau luxații); în cazul bolii de cheson; postiradiere (mai ales dacă se asociază și terapie steroidiană); în boli sistemice ca hemoglobinopatii (anemie drepanocitară); tezaurismoze (boala Gaucher datorită depozitelor de glucocerebrozide în macrofagele din măduva osoasă); alcoolism și pancreatită (prin microembolii grăsoase și în plus și prin fenomene citotoxice în cazul alcoolismului); boli de colagen (în care vasculita și corticoterapia sunt elementele determinante); sindrom Cushing sau corticoterapie prelungită. Alteori nu se poate identifica nici o cauză (formă idiopatică).

La originea suferinței se înscrie o tulburare a circulației care se produce sub influența unor factori intra- și extraosoși. Traumatismul, vasculita sau vasospasmul reprezintă factori extraosoși, ei influențând în special vase de calibru mare, pe când microcirculația intraosoasă este afectată în cazul microemboliilor gazoase sau grăsoase, în cazul anemiei drepanocitare, în cazul comprimarii circulației de către macrofage care cresc numeric și în volum (Gaucher), sau de celule grăsoase hipertrofiate (Cushing). În cazul osteonecrozei apărute la bolnavii care au suferit transplant renal concură atât osteoporoza, osteomalacia (prin hiperparatiroidismul dializei prelungite) cât și corticoterapia și imunosupresia necesare reținerii grefei, elemente care fac osul foarte vulnerabil. Cumulul de factori crește probabilitatea apariției osteonecrozei. La indivizii supraponderali, procesul se desfășoară mai rapid atunci când are loc la capul femural.

Prin toate acestea se produce o creștere a rezistenței la flux circulator, cu ischemie, edematiere și lezare consecutivă a celulelor, producându-le necroză și în final realizându-se colaps osos. Celulele moarte și apoi lizate sunt înlocuite de celule mezenchimale nediferențiate și de celule endoteliale ale capilarelor care refac parțial osul distrus, os cu altă densitate și rezistență mecanică.

În general leziunile apar în zonele în care sunt puține anastomoze arteriale, locurile de elecție fiind ariile subcorticale ale osului pentru că aici circulația este terminală iar măduva osoasă vecină este slab irigată. Oasele cel mai des afectate de osteonecroză sunt femurul proximal, humerusul, talusul, scafoidul carpian. Părțile cele mai afectate ale acestor oase sunt zonele intrarticulare și regiunile pe care nu se inseră părți moi.

Simptomul cardinal este durerea locală, care apare în repaus sau la mișcare, cu posibile limitări ale mobilității articulare. Obiectiv, clinic nu se remarcă elemente patologice. Examenul paraclinic care este sugestiv pentru

suferință este examenul radiografic. Uneori se pot scurge 5 ani de la apariția primelor dureri până la vizualizarea radiografică a bolii. În fazele inițiale se poate remarca o foarte discretă osteoporoză. Apoi se identifică zone de osteoporoză marcată și zone de osteoscleroză. Forma, mărimea și conturul osului juxtaarticular este normal. Apoi benzi subțiri, transparente, osteoporotice, paralele cu cortexul articular apar subcortical. Dezvoltarea colapsului osos determină lărgirea spațiului articular în această zonă. Prăbușirea subcondrală duce la „umflarea" suprafeței articulare a osului sau la discontinuități în contur. În momentele avansate ale evoluției apar osteofite marginale și îngustarea spațiului articular.

Dintre metodele care pot ajuta la punerea diagnosticului înaintea apariției modificărilor radiografice se numără scintigrafia osoasă. Varianta ei cantitativă este superioară celei calitative. Rezonanța magnetică nucleară și tomografia computerizată se înscriu de asemenea între explorările cu mare capacitate de detectare precoce a osteonecrozei. O altă categorie de explorări este constituită de evaluarea hemodinamicii regionale. Se apreciază creșterea presiunii în măduva osoasă și/sau scăderea debitului venos (venograma intraosoasă). Biopsia osoasă se practică foarte rar.

Osteonecrozei i se poate aplica un tratament cauzal. Se recomandă revenirea la greutatea ideală și îndepărtarea tuturor celorlalți factori de risc. Pentru combaterea durerii se recomandă antiinflamatoare nesteroidiene și antialgice obișnuite. Cazurilor evoluate li se poate aplica o terapie chirurgicală (osteotomie, artroplastie, grefă osoasă).

Bolnavii cu osteonecroză dezvoltă boala artrozică într-un ritm accelerat. La ei se remarcă o creștere marcată a incidenței osteosarcomului, mai ales la cei cu boală de cheson.

Între osteonecroze se identifică un grup de cazuri care apar la tineri. Ele au fost marcate după numele autorului care le-a descris pentru prima oară.

Boala Legg-Calve-Perthes, denumită și osteonecroza idiopatică a capului femural proximal, apare cel mai frecvent la băieți de 9-13 ani. Dintr-o cauză necunoscută, în capul femural se petrec evenimente ce determină necroza osului, fragmentarea lui, apoi o revascularizație gradată și refacerea structurii osoase ce se petrece în 3-5 ani, dar deseori cu un col femural scurt și cu coxa plană. Bolnavii șchioapătă datorită unei fixări relative în flexie a coapsei, iar obiectiv au o limitare a abducției și rotației interne. Tratamentul este conservator, rareori indicându-se o corecție chirurgicală.

Osteonecroza epifizei celui de al II-lea sau al III-lea metatarsian este cunoscută și sub numele de boala Freiberg. Boala se consideră a se produce în urma unor traumatisme.

Tot de cauză traumatică este considerată și osteonecroza osului semilunar al carpului (boala Kienböck) care este mai frecventă la adult decât la copil.

În boala Preiser este interesat scafoidul carpului iar în boala Panner osteonecroza interesează capul humeral.

BIBLOGRAFIE

1. Altman R.D., Gray R.G.- Bone diseases-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.620
2. Kenzora J.E,Glimcher M.J.- Osteonecrsis-in „Textbook of rheumatology" 1st Ed- Kelley,Harris, Ruddy, Sledge- (Eds)- Saunders 1981 p.1755
3. Jones J.P.- Osteonecrosis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea & Febiger 1989 p.1545
4. Zizic T.M.- Osteonecrosis-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.253

20 BOALA PAGET A OSULUI

Boala Paget a osului denumită şi osteitis deformans este o suferinţă de obicei focală, uneori difuză, caracterizată de o resorbţie excesivă şi apoi de o formare exagerată de os. Se întâlneşte rar înaintea vârstei de 40 de ani şi mai frecvent la vârste avansate.

ETIOLOGIE

Cauza bolii este necunoscută. Se argumentează o etiologie virală datorită detectării constante în nucleul osteoclaştilor a unor incluziuni constituite din numeroase microfibrile a căror morfologie este asemănătoare cu cea a nucleocapsidelor virale întâlnite în infecţiile cu virusul respirator sincitial, slow-virusuri, rujeolă. Microfibrilele observate în citoplasma unor osteoclaşti sunt considerate a proveni din nucleu ca urmare a degenerării membranei nucleare. În osteoblaşti şi osteocite nu s-au observat incluziuni.

FIZIOPATOLOGIE

Celulele care suferă iniţial sunt osteoclaştii care cresc numeric şi în volum. Ele îşi înmulţesc materialul nuclear, aşa că unor celule li se pot identifica până la 100 nuclee. Activitatea litică a osului este astfel mult sporită. Este interesată atât faza minerală cât şi matricea osoasă (osteoidul). Expresia biochimică a acestei lize osoase intense este prezenţa în urină a unei cantităţi mari de hidroxiprolină. Această etapă poartă numele de fază osteoporotică, osteolitică sau distructivă.

Urmarea osteolizei intense este stimularea activităţii osteoblastice, cu formare de os nou, fenomen ce se traduce printr-o creştere marcată a fosfatazei alcaline serice. Valorile ridicate ale osteocalcinei serice ilustrează de asemenea sinteza crescută a matricei osoase. Se formează un os dens, dur, ale cărui lamele sunt dispuse dezordonat, haotic, fără a răspunde solicitărilor mecanice. Perioada se numeşte faza osteoplastică sau sclerotică.

Consecinţa activităţii excesive osteoclastice şi osteoblastice face ca turnover-ul osos să fie foarte ridicat, uneori de peste 20 de ori normalul. Apar zone de liză şi suprafeţe de condensare osoasă. Deşi resorbţia osoasă este foarte intensă, nivelul seric al calciului şi al fosforului sunt menţinute în limite normale

datorită utilizării lor concomitente foarte intense. În condiţii de imobilizare prelungită (după fracturi) se poate înscrie o calciurie crescută datorită suplimentului de calciu mobilizat din os prin osteoporoză.

În măduva osoasă hematopoietică numărul de fibroblaşti creşte.

DIAGNOSTIC CLINIC

La mulţi bolnavi semnele clinice sunt foarte şterse şi diagnosticul de boală este pus cu totul întâmplător la un examen radiografic (pelvis şi coloana vertebrală, cel mai des) sau biochimic al serului (fosfataza alcalină foarte crescută). Se apreciază că numai 1/3 dintre bolnavi au o simptomatologie clinică.

Unii bolnavi remarcă mărire de volum a oaselor, sesizând schimbarea numărului la pălărie.

Când este prezentă, durerea poate fi de origine osoasă (45%), articulară (45%) sau nervoasă (10%). Algia osoasă are un caracter profund, sfredelitor. Este mai intensă la oasele de susţinere, când procesul are o astfel de localizare. Durerea articulară se produce prin distorsiunea faţetelor articulare şi a poziţiei osoase secundare. Durerea de ordin neurologic este de obicei urmarea tasării corpilor vertebrali şi afectării rădăcinilor nervoase. Simptomatologia de tip radicular este sugestivă pentru localizare.

Scăderea progresivă a acuităţii auditive sugerează interesarea oaselor mici ale urechii interne şi afectarea celei de a opta perechi de nervi cranieni, datorită îngustării foramenului auditiv prin exces de os.

Obiectiv se poate constata o creştere în dimensiune şi o modificare a formei oaselor. Modificările suferite de oasele lungi ale membrelor inferioare (tibie încurbată), de claviculă, de calota craniană sunt cele mai expresive. La tegumentele supraiacente zonelor osoase suferinde se înscrie o temperatură mai ridicată datorită creşterii fluxului sanguin în os şi în părţile moi, cel mai evident fiind la tibie.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Examenul radiografic. Oasele afectate, într-o ordine descrescătoare a frecvenţei, sunt: pelvis, femur, calota craniană, tibie, coloana lombară, dorsală, clavicule, coaste. Oasele mici sunt mai rar interesate.

Imaginea radiografică este diferită în funcţie de momentul de evoluţie al bolii. În faza osteolitică (care frecvent trece neobservată), la calotă se pot evidenţia zone de liză ale căror margini nu sunt net delimitate. La oasele lungi aria de liză este plasată la o extremitate şi progresează spre celălalt capăt. Zona

osteolitică devine apoi arie de osteocondensare. Între cele două procese, de liză şi formare, deşi cuplate, nu este un echilibru perfect, dominând formarea de os nou. La oasele late, zonele de condensare izolate şi separate de arii de liză, pot conflua în suprafeţe dense mai mari. La osul lung cortexul se lărgeşte şi se densifică, remodelarea osului fiind influenţată în distribuţie de direcţiile de tracţiune ale muşchilor. De aceea zonele de densitate mai mare sunt localizate în concavităţile oaselor deformate. Corticala poate prezenta fracturi incomplete transversale. Corpii vertebrali se densifică şi îşi măresc puţin suprafaţa.

Examenul scintigrafic. Scintigrafia osoasă cu Tc difosfonat atestă o osteosinteză crescută.

Examene biologice. Determinarea fosfatazei alcaline serice (izoenzima osoasă termolabilă) are mare importanţă diagnostică. Nivelul ei este direct proporţional cu masa osoasă afectată. Ea exprimă intensitatea procesului de osteosinteză. Valorile ei în timp constituie repere ale evoluţiei sau ale eficienţei terapeutice.

Hidroxiprolina urinară arată intensitatea procesului de liză osoasă.

Calcemia, fosfatemia şi calciuria se înscriu de obicei între limite normale.

COMPLICAŢII

Complicaţiile bolii completează uneori tabloul clinic.

În osul pagetic fluxul sanguin este crescut datorită proliferării de vase sanguine, fără a se confirma existenţa de fistule arterio-venoase. Drept urmare creşte fluxul sanguin osos, cât şi cel al părţilor moi supraiacente, determinând creşteri ale temperaturii.

Când cantitatea de os afectat este peste 30% din masa scheletică sunt interesaţi parametri hemodinamici (debit cardiac crescut). În cazuri extreme, la interesări osoase mai mari se poate dezvolta insuficienţa cardiacă cu debit cardiac crescut care răspunde bine la măsurile terapeutice comune.

Fracturile pe os patologic pot să apară în faza de osteoliză la traumatisme minime sau spontan. Când sunt incomplete (în cortexul oaselor lungi) refacerea este foarte rapidă. Fracturile complete cu imobilizare consecutivă creează condiţii pentru dezechilibrarea balanţei calcice cu calciurie.

Dezvoltarea sarcomului osos este cea mai de temut complicaţie. El apare la 1% dintre bolnavii cu boala Paget. În ordine descrescândă a frecvenţei se întâlneşte la femur, humerus, calotă, faţă, pelvis. Rareori interesează vertebrele. Tumorile sunt deseori multicentrice şi din punct de vedere histologic osteosarcoamele sunt mai frecvente decât fibro- sau condrosarcoamele. Supoziţia clinică este generată de intensificarea durerilor osoase localizate şi de tumefierea regională. Uneori sunt însoţite de creşteri bruşte şi foarte mari ale fosfatazei alcaline serice.

Ele au o evoluție fatală într-un an de la diagnostic. Osul pagetic poate da naștere și la tumori cu celule-gigant (de obicei benigne) care au o localizare predilectă pentru calotă și față.

Frecvența crescută a gutei și hiperuricemiei la bolnavii cu boala Paget a osului se explică prin turnover-ul crescut al acizilor nucleici ai celulelor metabolic active ale osului.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Boala Paget monoosoasă poate fi confundată cu metastazele osteocondensante ale cancerului de prostată de care se diferențiază prin determinarea fosfatazei acide serice. Rareori pentru diagnostic este nevoie de examenul histologic al fragmentului de os obținut prin biopsie.

Manifestările clinice și radiologice ale unei boli avansate rareori pot fi interpretate ca aparținând altor suferințe.

TRATAMENT

Principalele și cele mai comune soluții terapeutice sunt cele care vizează resorbția excesivă a osului. În afara lor se folosesc substanțe antialgice și în cazuri cu totul speciale se apelează la proceduri chirurgicale și ortopedice.

Primul tratament folosit a fost cel cu calcitonină. Acest hormon secretat de celulele parafoliculare ale tiroidei inhibă resorbția osoasă prin acțiune directă asupra osteoclaștilor. Se folosește calcitonina de somon, porc sau om. La 2-6 săptămâni de tratament zilnic injecții subcutane (50-100 U) se înscriu efecte benefice. Durerea dispare, temperatura cutanată scade, debitul cardiac se reduce, tulburările neurologice se ameliorează, iar indicatorii biologici obiectivi (fosfataza alcalină serică și hidroxiprolina urinară) tind să se normalizeze. Jumătate dintre bolnavii care fac calcitonină heterologă dezvoltă anticorpi specifici care anulează efectele biologice ale drogului și impun înlocuirea ei cu varietatea de origine umană. Durata tratamentului este variabilă, uneori toată viața. Câteodată după un an de tratament eficace pot să apară recăderi ale bolii.

Compușii difosfonați sunt analogi ai pirofosfatilor, dar rezistenți la degradare enzimatică. Ei se fixează ferm pe cristalele de hidroxiapatită, anulând astfel atât liza cât și formarea de os. Eficiența terapeutică a acestor droguri este superioară calcitoninei iar administrarea lor orală constituie un alt avantaj. Doza zilnică este de 5-10 mg/kg corp, timp de 6 luni. Pentru a nu-i reduce absorbția, se ia între mese, în afara unei medicații antiacide sau a preparatelor de calciu. După un tratament prelungit de minimum 6 luni, prin inhibiția mineralizării,

medicamentul predispune la fracturi şi osteomalacie. Alţi compuşi difosfonaţi ca diclorometiliden, aminohidroxipropilidin, aminohexan, sau derivaţi de aminobutan au calitatea de a nu inhiba mineralizarea osului.

Asocierea de calcitonină cu difosfonaţi creşte eficienţa terapeutică şi reduce efectele secundare ale fiecărui drog în parte.

Medicamentele citotoxice inhibă activitatea osteoclaştilor. Între acestea, mitramicina blochează secreţia de ARN. Se mai folosesc plicamicina şi dactinomicina. Efectele lor toxice hepatice şi renale, deşi reversibile, le limitează indicaţiile.

În cazul unei simptomatologii algice, se recomandă: aspirina (3-4 g/zi, greu de tolerat pentru perioade lungi de timp); indometacin (75-100 mg/zi); glucocorticoizi (eficienţa este la doze peste 50 mg/zi).

Terapia ortopedică are indicaţii limitate şi selective în înlocuirea articulaţiei şoldului, corectarea curburii oaselor (mai ales tibia) şi reducerea fracturilor. Pentru a fi eficientă, această terapie trebuie să fie însoţită de administrare de calcitonină şi de difosfonaţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Altman R.D., Gray R.G.- Bone disease-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.620
2. Krane S.M.-Paget's disease of bone-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.261
3. McGuire J.L., Marks S.C.- Metabolic bone disease- in „Textbook of internal medicine" 1st Ed- Kelley (Ed)- Lippincott 1989 p.2242
4. Singer F.D.- Metabolic bone disease-in „Textbook of rheumatology" 1st Ed- Kelley, Harris, Ruddy, Sledge- (Eds)- Saunders 1981 p.1740
5. Singer F.D.- Paget's disease of bone-in „Cecil textbook of medicine" 19th Ed- Wyngaarden, Smith, Bennett (Eds)- Saunders 1992 p.1431
6. Zurier R.B., Mundy G.R.- Paget's disease-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed- Cohen, Bennett (Eds)- Grune & Stratton 1986 p.370

21 REUMATISMUL ABARTICULAR

Reumatismul abarticular este cunoscut a fi suferința inflamatoare a părților moi periarticulare (mușchi, tendoane, ligamente, burse). Expresia lui clinică este mai ales redoare și durere a zonelor afectate. Această simptomatologie este locală, regională sau difuză. Ea pretează la foarte dese confuzii diagnostice și în același timp deseori este subestimată.

În funcție de structura anatomică afectată se identifică fibrozite, bursite, tendinite, entesite („ligamentite"), paniculite. Etiologia acestor suferințe este total necunoscută. Pentru bursite și tendinite se încriminează ca factori favorizați suprasolictarea, uzura sau degenerarea tisulară.

Semnele clince sunt dominate de durere sub diverse forme (înțepatură, junghi, durere surdă, continuă etc.) și redoare. Zonele dureroase sunt în zona suferindă sau la distanță. Intensitatea durerii variază în funcție de factori externi climatici, sau interni psihogeni. Ea se calmează prin repaus și se exacerbează la frig, efort fizic. Nu se cunoaște o probă de laborator caracteristică bolii. Uneori examenul radiografic arată calcificări de părți moi sau osteoporoză a oaselor vecine. La diagnosticul pozitiv al acestor tipuri de reumatism se ajunge de obicei prin excludere, după eliminarea altor suferințe articulare cu care se poate confunda deseori.

Tratamentul comportă administrări de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, miorelaxante, sedative, anestezice și cortizonice injectate local, proceduri fizioterapice, gimnastică medicală.

FIBROMIALGIA

Fibrozita, fibromiozita sau fibromialgia este considerată a fi cea mai frecventă suferință întâlnită de medicul reumatolog. Elementele clinice majore sunt durerea cronică musculoscheletică, redoare, și fatigabilitate.

În etiologia bolii, care este necunoscută, se iau în considerație mai multe ipoteze, fiecare argumentată prin date experimentale și de observație.

Bolnavii cu fibrozită se plâng de tulburări de somn și de intensificarea durerii, a redoarei și a oboselii după trezire. Reamintim că somnul este de două feluri: REM (rapid eye movement) și non REM. Perioadei non REM i se identifică 4 etape ale căror unde au anumite caractere electroencefalografice. În fibrozită apar

tulburări ale fazei a patra a somnului non REM care se traduc prin apariţia unor unde *alfa* ce se suprapun peste undele normale, *delta*. Inducerea experimentală a undelor *alfa* la oameni sănătoşi duce la apariţia unei sensibilităţi exagerate în puncte specifice fibromiozitei.

Anomaliile în nivelul mediatorilor chimici din sistemul nervos central sunt implicate în patogenia durerii din fibromiozită. Scăderile de serotonină accentuează perceperea durerii la om. Au mai fost încriminate variaţiile de noradrenalină şi ale betaendorfinelor.

Identificarea la nivelul joncţiunii dermoepidermice de depozite de imunoglobuline numai de tip G4 (care nu activează complementul), spre deosebire de lupusul eritematos sistemic în care se găsesc imunoglobuline din toate subclasele, ridică suspiciunea unui mecanism imun.

Examenele histologice ale muşchiului prelevat din zonele dureroase au evidenţiat alterări ale organizării sarcomerului, iar analiza biochimică a demonstrat scăderi ale concentraţiei de ATP şi de creatinfosfat. Aceste modificări sunt întâlnite şi în diverse alte situaţii, ceea ce le conferă un caracter nespecific.

Simptomatologia bolii este dominată de durere difuză musculocheletică ce se accentuează sau se estompează în condiţiile amintite. Zonele articulare sunt în general protejate, dar în unele cazuri sunt interesate subiectiv, examenul obiectiv fiind însă întotdeauna normal. Redoarea musculoscheletică evidentă la reluarea activităţii după un repaus prelungit se atenuează după un oarecare interval. Oboseala fizică continuă, de intensităţi variate, fără o cauză aparentă, este frecvent întâlnită. Un caracter comun al fibrozitei este tulburarea somnului. Deseori la întrebarea „Dimineaţa vă sculaţi odihnit?" răspunsul este negativ. În anamneză se evidenţiază frecvent asocieri cu boli ce recunosc o etiologie de stres ca rectocolita ulcerohemoragică, colonul iritabil, migrena, hipertensiunea arterială etc.

La examenul obiectiv se identifică, la palparea fermă, existenţa unor puncte de sensibilitate exagerată. S-au descris până în prezent peste 50 de astfel de puncte. Cele mai comune sunt localizate pe muşchiul trapez, supraspinos, epicondilul lateral al cotului, cea de a doua articulaţie condrocostală, grăsimea medială a genunchiului, ligamentele intervertebrale ale coloanei cervicale şi lombare inferioare (fig. 23.1). Pentru acceptarea lor ca zone sensibile, trebuie să existe o comparaţie cu sensibilitatea altor zone de control. Palparea acestor puncte, denumite „trigger points" (puncte trăgaci), poate să declanşeze o senzaţie dureroasă într-o zonă mult mai largă şi uneori îndepărtată. Unii autori consideră că bolnavii cu fibromialgie au un prag de sensibilitate mult mai scăzut decât alţi bolnavi.

Fibromiozita nu are examene paraclinice specifice.

În unele publicaţii fibromialgia se împarte în două grupe: primară şi secundară altor boli ca poliartrita reumatoidă, boala artrozică, polimialgia

reumatică etc. Se identifică şi o formă clinică localizată care mai poartă şi numele de sindrom miofascial.

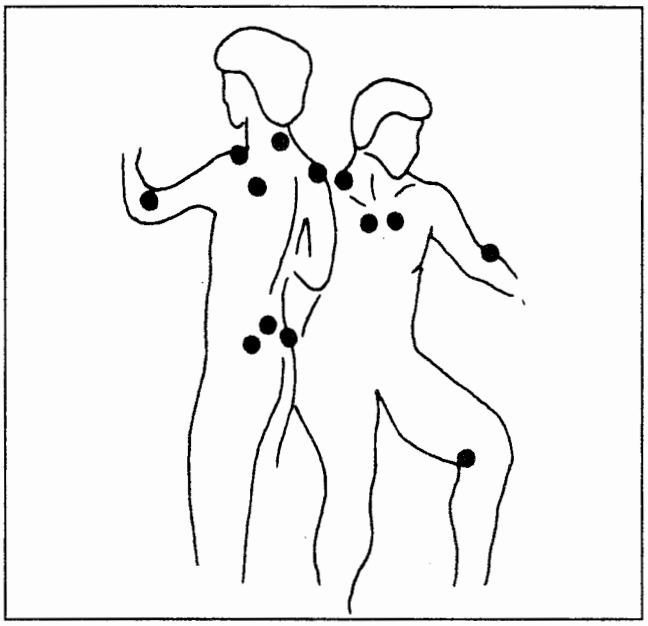


Fig. 21.1. Localizarea punctelor „trigger" (după 7)

Diagnosticul diferenţial este foarte larg şi deseori foarte dificil, mai ales pentru cazurile de boală secundară. El este realizat mai ales prin excluderea altor boli.

Tratamentul bolii este variat. El este în principal de ordin educaţional, fizioterapic (căldură, masaj etc.), sedative, somnifere, acupunctură sau infiltraţii anestezice în punctele de sensibilitate maximă, administrări de antiinflamatoare nesteroidiene (mai ales aspirină şi indometacin), care au însă o eficacitate imprevizibilă.

Evoluţia suferinţei este lungă, uneori cu tendinţă spre cronicizare. De un real folos este schimbarea ritmului de viaţă, o vacanţă prelungită, un program regulat de educaţie fizică.

BURSITE

Bursele sunt pungi pline cu lichid plasate între tendoane, muşchi, ligamente şi oase. Ele reduc frecarea între structurile anatomice în timpul mişcărilor. Inflamaţia lor determină bursita. Simptomatologia clinică a bursitei este dominată

de durere care este spontană sau produsă de mişcare. Durerea este mai intensă noaptea şi deseori creează probleme de diagnostic diferenţial cu suferinţe articulare vecine. Bursitele beneficiază mai ales de o terapie locală cu lidocaină şi cortizonice şi mult mai puţin de tratament general cu antiinflamatoare nesteroidiene. Cele mai frecvente şi mai importante localizări sunt la membre.

Bursita ischiatică afectează bursa de pe tuberozitatea ischiatică pe care se găseşte muşchiul gluteus maximus. Durerea localizată în regiunea ischiatică se accentuează atunci când bolnavul este în poziţie şezândă.

Inflamaţia bursei trochanteriene produce durere care se ameliorează în flexie şi rotaţie internă a membrului inferior.

Genunchiul are multiple burse. Cea localizată prepatelar se inflamează mai ales după o poziţie prelungită şi repetată în genunchi. Şi celelalte burse ale genunchiului (suprapatelară, infrapatelară, anserină, a semimembranosului, a semitendinosului) pot fi inflamate. Tumefierea marcată a bursei poplitee produce aşa-zisul chist Baker, a cărui ruptură permite fuziunea lichidului între planurile musculare ale gambei, dând un aspect clinic foarte asemănător tromboflebitei profunde.

Bursele de la picior sunt localizate mai ales în contact cu tendonul lui Ahille, infracalcanean sau la locurile de fricţiune şi presiune ale oaselor metatarsiene şi cuneiforme. Inflamaţia acestora produce durere la mers.

Bursitele membrului superior sunt localizate în special subdeltoidian şi olecranian. Inflamaţia cronică a bursei subdeltoidiene poate uneori să finalizeze cu impregnări calcare. Detaşarea unui foarte mic fragment în cavitatea ei produce o inflamaţie acută de o violenţă extremă.

TENOSINOVITA

Suferinţa reprezintă o inflamaţie a tecilor sinoviale care îmbracă tendoanele muşchilor.

Tenosinovita muşchilor scurt extensor şi lung abductor ai policelui mai poartă şi numele de boala De Quervain. Bolnavii au o dificultate în a ţine obiecte în mână, nu pot ridica greutăţi, iar devierea ulnară forţată a mâinii cu policele flectat în palmă produce mari dureri.

Tenosinovita tendonului muşchiului flexor al degetelor provoacă deseori compresia nervului median la trecerea lui prin canalul carpian limitat de oasele carpului şi de ligamentul transvers al carpului. Simptomatologia se caracterizează prin durere, senzaţie de amorţeală, furnicatură, înţepătură, în teritoriul subiacent al nervului median adică pe faţa volară a policelui, arătătorului, mediusului şi jumătatea radială a inelarului. Flexia degetelor este dureroasă, iar abducţia, opoziţia şi flexia policelui pot fi deficitare din cauza durerii sau din cauza atrofiei muşchilor eminenţei tenare, inervaţi tot de nervul median. Percuţia ligamentului

transvers al carpului (semnul lui Tinel) ca şi flexia maximală a mâinii pe antebraţ pentru 1 minut (semnul lui Phalen) pot reproduce simptomatologia subiectivă.

Această simptomatologie integrată sub numele de sindrom de tunel carpian poate să apară în timpul sarcinii, la operatorii de computere sau în evoluţia unei poliartrite reumatoide, hipotiroidism, acromegalie etc.

În afara tratamentului etiologic, se recomandă antiinflamatoare nesteroidiene pe cale generală şi administrări locale de corticoizi. În cazurile rezistente se pot impune sancţiuni chirurgicale pentru degajarea nervului.

Tenosinovita bicipitală interesează trecerea tendonului capului lung al bicepsului prin şanţul bicipital. Semnul cardinal este durerea spontană, la palpare sau la mişcarea braţului (extensie, sau supinaţia antebraţului împotriva unei rezistenţe). Uneori poate fi însoţită de tenosinovita supraspinosului. Răspunsul terapeutic la antiinflamatoare nesteroidiene pe cale generală este modest, beneficiul maxim producându-se prin administrări locale de cortizonice sau uneori prin radioterapie. Mai rar se înscriu tenosinovite la membrele inferioare.

TENDINITA

Se caracterizează prin inflamaţii ale zonelor de inserţie a tendonului pe os. Cel mai des se înscriu la inserţia tendonului lui Ahille şi la inserţia muşchiului flexor scurt al degetelor pe calcaneu.

Tendinita calcifiantă se caracterizează prin depuneri de cristale de hidroxiapatită în tendon. Ea pare să apară ca urmare a unei ischemii sau degenerări a tendonului. Cel mai frecvent atins este tendonul muşchiului supraspinos.

PANICULITA

Uneori ţesutul grăsos subcutan poate să fie aglomerat în noduli separaţi de septuri fibroase (noduli Copeman). Micile lor hernieri prin fascii sau septuri provoacă dureri intense. Localizarea de-a lungul crestei iliace şi deasupra articulaţiilor sacroiliace creează stări algice ce pot fi cu uşurinţă confundate cu scitica sau cu sacroileita.

CAPSULITA

Suferinţa interesează exclusiv articulaţia umărului unde se întâlneşte forma ei acută ce mai poartă numele de capsulită adezivă, pericapsulită, umăr îngheţat. Cel mai des apare după tendinite şi bursite locale dar poate însoţi şi o

serie de boli generale ca infarctul de miocard, diabetul zaharat, bronhopneumopatia cronică obstructivă etc. După o evoluție îndelungată se pot vedea atrofii musculare. Mișcările active și pasive în articulația umărului sunt foarte reduse și deseori dureroase. Radiografia poate arăta osteoporoză a capului humeral. Artrografia demonstrează o capacitate articulară sub 15 ml (normal 30-35 ml). Tratamentul se face cu cortizonice local, fizioterapie, exerciții fizice cu mișcări forțate uneori sub anestezie generală.

BIBLIOGRAFIE

1. Ball E.V.- Nonarticular rheumatism- in „Cecil textbook of internal medicine" 19th Ed- Wyngaarden,Smith,Bennett (Eds)- Saunders 1992 p.1562
2. Bennett R.M.- The fibrositis fibromyalgia sindrome-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.227
3. Biundo J.J.- Regional rheumatic pain syndromes-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.263
4. Gilliland B.C.- Miscellanous arthritides-in „Harrison's principles of internal medicine" 12th Ed- Wilson, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Fauci (Eds)- McGraw Hill 1991 p.1485
5. Hench K.L.- Nonarticular rheumatism-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.636
6. Hench P.K.- Fibromyalgia-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.646
7. Smythe H.A.- Nonarticular rheumatism and psychogenic musculoskeletal syndromes--in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea & Febiger 1989 p.1241

22 BOALA BEHÇET

Inițial, boala Behçet a fost descrisă ca o inflamație cronică, recurentă, ulcerativă a mucoaselor bucală și genitală și cu afectare oculară. Ulterior la tabloul clinic s-au adăugat și semnele participării inflamatoare a altor organe: sinovite, vasculite, meningoencefalite etc., care apar în frecvențe variabile. Boala este mai răspândită în populația țărilor Asiei mici și în Japonia și se întâlnește mai rar în Europa și America. Ea interesează mai ales bărbații.

Etiopatogenia bolii este necunoscută. Ipotezele cauzale s-au concentrat în special asupra elementului viral, autoimun și mai puțin genetic. Elementul imun este argumentat prin mai multe observații de incidență inconstantă. Astfel s-au descris: creșteri ale valorilor Ig serice, existența unor anticorpi cu specificitate față de celulele mucoaselor afectate, prezența de complexe imune, scăderea sintezei piesei secretorii a IgA (fenomen ce se poate vedea în saliva sau în sucurile intestinale), existența la bolnavi a unor limfocite citotoxice față de celulele epiteliale ale mucoaselor etc. Cu toate acestea nu este încă definită o suită coerentă a evenimentelor patogenice. Studii populaționale de interes genetic au evidențiat susceptibilitate la boală a tipurilor HLA B5 și DR5.

Elementul **anatomopatologic** de bază este vasculita vaselor mici, în special venule, în al căror infiltrat inflamator se întâlnesc în fazele inițiale mai ales celule mononucleare, iar în fazele tardive (de ulcerație) se găsesc și polimorfonucleare.

Dezvoltarea inflamației la mucoasa bucală determină apariția stomatitei aftoase aproape la toți bolnavii (99%). După un interval de timp de existență a unor pete roșii (24 h), apar ulcerații multiple cu diametrul de 2-10 mm, dispuse în grupuri, care au o bază galbenă și un halou roșiatic. Ele sunt dureroase și dispuse mai ales pe mucoasa jugală, limbă, buze și mai rar pe palatul dur, faringe. Leziunile se vindecă în 3-30 zile fără a lăsa cicatrici. De obicei stomatita aftoasă reprezintă prima manifestare a bolii.

Ulcerațiile genitale, prezente la 80% dintre bolnavi interesează vulva și vaginul la femei și penisul și scrotul la bărbați. Leziunile vulvare sunt dureroase și lasă cicatrice după vindecare, pe când cele vaginale sunt indolore, ceea ce impune un foarte atent control ginecologic în caz de suspiciune diagnostică. Ulcerațiile genitale la bărbat sunt dureroase. În general, recurența ulcerațiilor genitale este mai rară ca a celor orale.

La 2/3 dintre bolnavi se produc atacuri de uveită anterioară sau posterioară. Localizarea anterioară se poate însoți de hipopion. Mai pot să apară conjunctivita, episclerita, nevrita optică. De obicei uveita posterioară este cauza principală a pierderii vederii care, atunci când se produce, se dezvoltă în primii 5-6 ani de la apariția primelor semne oculare.

Sinovita este prezentă la peste jumătate dintre bolnavi. Ea este asimetrică și recurentă și afectează mai ales articulațiile genunchiului și gleznei. Nu produce decât extrem de rar leziuni destructive. În lichidul sinovial se pot găsi până la 5 000-10 000 leucocite/mm^3.

Leziunile cutanate sunt urmarea vasculitei. Ele sunt de diverse feluri: noduli, papule, pustule. Uneori pot ulcera, fapt ce le deosebește de eritemul nodos cu care se aseamănă foarte mult dar care nu ulcerează. Faptul că reactivitatea tegumentară este exagerată este demonstrat de apariția unui eritem alergic sau a unor pustule la locul unei simple înțepături a pielii cu un ac de seringă sau după injectarea intradermică de ser fiziologic. Acest eritem denumit patergic durează până la 14 zile. Unii autori îl consideră caracteristic bolii.

Leziunile vasculare arteriale sau venoase includ anevrisme, varice cu sau fără tromboze. Afectarea arterelor este mai ales anevrismală, pe când a venelor este trombotică, proces la care contribuie atât inflamația peretelui vascular cât și starea de hipercoagulare produsă prin defecte de fibrinoliză. Incidența tromboflebitelor superficiale este de 20% iar a celor profunde de 5%. În general, arterita este mai rar întâlnită decât tromboflebita. Vasculita arterelor sau venelor retiniene poate fi implicată în procesul de pierdere a vederii.

Afectarea sistemului nervos central apare la 10% dintre bolnavi și uneori poate fi foarte severă. Tulburările includ hemiplegii, ataxie, paralizii oculare pasagere, tulburări de comportament etc. În lichidul cefalorahidian se detectează limfocitoza dar cu un nivel de gamaglobuline normal, ceea ce deosebește boala Behçet de scleroza în plăci la care valoarea gamaglobulinelor este crescută. Interesarea nervoasă răspunde foarte greu la corticoterapie.

Localizările pe tubul digestiv (cu excepția stomatitei) nu sunt prea frecvente. Când apar, ele sunt localizate mai ales pe colon și cec. Ulcerațiile pot da sângerări, perforații sau fistule. Semnele subiective sunt total necaracteristice, ele fiind constituite din episoade diareice și dureri abdominale.

Diagnosticul bolii este eminamente clinic. Până în prezent nu se cunoaște o probă de laborator care să fie specifică. Modificările serice întâlnite sunt de ordin inflamator.

Pentru **diagnosticul pozitiv** clinic, s-a elaborat un ansamblu de criterii majore și minore.

Criterii majore:

- ulcerații aftoase orale recurente
- leziuni oculare
  - — hipopion recurent, irită sau iridociclită
  - — corioretinită
- ulcerații genitale
- leziuni tegumentare
  - — erupții asemănătoare eritemului nodos
  - — tromboflebită superficială
  - — pustule
  - — hiperiritabilitate tegumentară

Criterii minore:
- artrită
- leziuni gastrointestinale
- epididimită
- leziuni vasculare (anevrisme, tromboflebite profunde)
- leziuni nervoase — sindrom meningoencefalitic
  — stări confuzionale.

Pentru un diagnostic cert este nevoie de 4 criterii majore apărute simultan sau succesiv.

Diagnosticul probabil este susţinut de 3 criterii majore sau de 2 majore şi 2 minore.

Prezenţa unui criteriu major sau a unuia minor reprezintă un diagnostic posibil.

Diagnosticul diferenţial al bolii este foarte bogat dacă se face pentru fiecare semn clinic în parte. El se îngustează pe măsură ce tabloul clinic se completează.

Până în prezent nu se cunoaşte o **terapie** specifică şi eficace. Sunt încercări cu diverse medicamente. Corticoterapia generală la doze mari are efecte favorabile mai ales asupra semnelor tegumentare şi articulare şi este puţin eficace pe ulceraţiile orale, genitale şi afectarea oculară. Între modalităţile terapeutice folosite până în prezent se înscriu administrări de clorambucil, azatioprină, ciclofosfamidă, colchicină, sulfasalazină, factor de transfer, plasmă proaspătă. Rezultatele sunt însă neconcludente şi prin durata pe care o reclamă, aceste tratamente devin pline de riscuri. Administrarea de corticoizi în instilaţii oculare a redus mult apariţia hipopionului.

Prognosticul bolii este destul de rezervat. Semnele nervoase sunt de un rău augur pentru viaţa bolnavului, iar cele viscerale mai ales cele oculare alterează calitatea vieţii.

BIBLIOGRAFIE

1. Ball E.V.- Behçet's disease-in „Cecil textbook of medicine" 19th Ed- Wyngaarden, Smith, Bennett (Eds)- Saunders 1992 p.1550
2. Choi S.J.- Behçet's syndrome-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Founadation 1988 p.192
3. Ehrlich G.E.- Behçet's disease-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.535
4. Medsger T.A.- Behçet's disease-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed- Cohen, Bennett (Eds)- Grune & Stratton 1986 p.2455.
5. Moustopoulos H.M.- Behçet's syndrome-in „Harrison's principles of internal medicine" 12th Ed- Wilson,Braunwald,Isselbacher,Petersdorf,Fauci (Eds)- McGraw Hill 1991 p.1455
6. O'Duffy D.J.- Behçet's disease-in „Textbook of rheumatology" 1st Ed- Kelley, Harris, Ruddy, Sledge- (Eds)- Saunders 1981 p.1197
7. O'Duffy J.D.- Behçet's syndrome- N.Engl.J.Med.1990/322/327
8. Yazici H., Pazarli H.- A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome- N.Engl.J.Med. 1989/322/281

23 ARTRITE INFECŢIOASE ŞI REACTIVE

Unele suferinţe reumatice pot fi asociate cu stări infecţioase. Pentru unele dintre ele sunt argumente că agentul infecţios este pe deplin responsabil de artrită. În acest caz este vorba de artrita infecţioasă. În alte cazuri microorganismul responsabil de infecţie nu poate fi izolat din lichidul articular. În acest caz se vorbeşte de artrita reactivă, suferinţă reumatică care apare după o infecţie. Artritele reactive sunt explicate fie prin faptul că microorganismele există în articulaţie şi sub altă formă, alterată, care scapă tehnologiei actuale de izolare bacteriană, fie că anumite microorganisme pot declanşa un proces de hipersensibilizare imună, proces care stă la originea sinovitei.

Artritele infecţioase au o etiologie variată: bacteriană, virală, micotică sau sunt produse de spirochete. Cu excepţia celor virale, toate pot beneficia de un tratament ortopedico-chirurgical, mai ales că unele sunt deseori însoţite de leziuni osoase care le pot precede sau succede. Artritele bacteriene, dat fiind caracterul lor purulent, mai sunt cunoscute sub numele de artrite septice.

ARTRITE BACTERIENE

O articulaţie normală epurează rapid bacteriile intracavitare datorită capacităţii de fagocitoză a celulelor sinoviale. Aceasta explică de ce nu apar însămânţări locale bacteriene chiar în cazul în care există o stare septicemică. Scăderea rezistenţei de apărare (boli sau stări debilitante ca alcoolismul, diabetul zaharat, ciroza hepatică, corticoterapia sau imunosupresia etc.) ca şi anomaliile locale articulare (artrita reumatoidă, boli degenerative, traumatisme etc.) favorizează apariţia artritei septice.

Cel mai frecvent, accesul germenelui în articulaţie se produce pe cale hematogenă, prin însămânţare septică urmare a diseminării dintr-un focar infecţios. Alte modalităţi de infectare sunt prin artrocenteza sau prin extensia unei infecţii dintr-o zonă vecină (celulita sau osteomielita). Odată pătrunşi în cavitatea articulară, germenii suferă un proces de multiplicare, dezvoltând în acelaşi timp un proces inflamator intens cu aport mare de leucocite polimorfonucleare. Deteriorarea structurilor articulare se produce ca urmare a eliberării enzimelor proteolitice atât din lizozomii leucocitelor polimorfonucleare cât şi din cei ai celulelor sinoviale, enzime care determină o eliberare masivă (până la 70%) de

proteoglicani din structura cartilajului articular. Atât timp cât condrocitele au rămas intacte, fenomenul este revesibil. Distrugerea condrocitelor ca urmare mai ales a solicitării mecanice a unui cartilaj având în noile condiții o structură anormală, prin reducerea proporției de proteoglicani, face reconstrucția matrixului imposibilă. În final are loc o proliferare sinovială ce începe la periferia articulației și care formează panus articular, structură care dezvoltă efecte distructive suplimentare. Lipsa tratamentului duce la eroziuni ale cartilajului articular cu vindecări prin fibroză și anchiloză articulară.

Această succesiune de evenimente arată necesitatea supraviețuirii condrocitelor. Pentru aceasta se impune evacuarea repetată a lichidului sinovial infectat bogat în leucocite polimorfonucleare, mai ales atunci când numărul acestor celule depășește valoarea de 50 000/mm^3, condiție „prag" la care inhibitorii naturali ai proteinazelor ce sunt secretați de celulele sinoviale sunt depășiți în funcția lor.

Bolnavii cu artrită septică prezintă semne de inflamație locală (tumefiere, roșeață, căldură, durere) cu importantă reducere a mobilității în articulație. De obicei debutul clinic este brusc, cel mai frecvent monoarticular. Sunt afectate mai ales articulațiile mari ale membrelor inferioare, mai ales genunchiul. Prin modul de manifestare clinică suferința pretează la confuzie cu accesul de gută sau de pseudogută. Aproape constant se asociază semnele generale ale unei stări infecțioase. La examenul clinic trebuie căutată localizarea focarului infecțios, localizare care poate sugera etiologia bolii, infecția genitourinară presupunând o etiologie gonococică a artritei, existența unei pneumonii ridicând preoblema etiologiei pneumococice etc.

În diagnosticul pozitiv și etiologic examenul lichidului sinovial este determinant. Lichidul extras are caractere exsudative (vâscos, filant, opac), având un cheag de fibrină slab reprezentat, cu o valoare a glucozei mai mică cu 40-90 mg% decât valoarea serică (atenție, și în poliartrita reumatoidă valoarea glucozei este redusă). Numărul de leucocite este de regulă peste 50 000/mm^3. Prin colorație Gram agentul etiologic se identifică la 50-66% dintre bolnavi. Prin tehnici de imunofluorescență pozitivitatea identificării crește la 90%. Culturile bacteriene sunt inconstant pozitive. În cazul infecției tuberculoase sau fungice se folosesc tehnici speciale de colorație sau medii speciale de cultură. În ultimul timp s-au dezvoltat o serie de tehnici prin care se detectează antigene bacteriene (contraimunelectroforeza) sau produși bacterieni (măsurarea acidului lactic, a lacticodehidrogenazei).

Examenul radiografic devine pozitiv numai în momentele tardive de evoluție. În primele săptămâni este posibilă identificarea unei osteopenii periarticulare. Apoi în cazul unei suferințe netratate, pierderea de cartilaj se traduce prin îngustarea spațiului articular. În final, pot să apară distrucții de os subcondral și posibile subluxații. Se pot întâlni și anchiloze fibroase sau osoase.

Tomografia computerizată poate oferi date sugestive înaintea examenului radiologic convențional. Aceeași valoare diagnostică o prezintă și rezonanța magnetică. Scintigrafia osteoarticulară (cu technețiu sau galiu) este utilă mai ales la detectarea suferinței unor articulații profunde ca și pentru detectarea leziunilor osoase și periarticulare.

Explorările generale vizează detecarea stării infecțioase, a condițiilor favorizante și identificarea germenelui cauzal ce poate fi găsit în organul afectat, în sânge sau în metastazele septice sau în articulație.

În afară de localizarea articulară, agentul infecțios se poate fixa și în tecile tendinoase, burse și/sau os (osteomielita). În acest din urmă caz infectarea se produce pe cale hematogenă, iar zonele cele mai afectate sunt metafiza oaselor lungi (la copil) și corpul vertebral (adult).

În corpul vertebral infecția se extinde de-a lungul ligamentelor prin anastomozele venoase dintre două vertebre vecine. Discurile intervertebrale (avasculare în viața adultă) pot fi infectate prin extensia abcesului vertebral. Infecția poate să migreze în canalul rahidian (cu eventuala compresie medulară) sau extern în țesuturile moi paraspinale. O asemenea suferință cunoscută și sub numele de *spondilodiscită* beneficiază de un tratament antibiotic cu spectru larg, tratament prelung de ordinul lunilor.

Orice agent infecțios poate provoca artrita septică dar artritele bacteriene sunt cele mai frecvente. În mod clasic acestea se împart în două mari categorii, în funcție de frecvența germenelui infectant: gonococice și negonococice.

Artrita gonococică reprezintă cel mai frecvent tip de artrită septică care se întâlnește. Ea apare în cadrul unei infecții gonococice diseminate care se realizează cu sușe virulente de *Neisseria gonorrhoeae* care sunt rezistente la puterea bactericidă spontană a serului. Defecte în apărarea organismului (mai ales în integritatea funcțională a sistemului complementului) accentuează virulența germenelui.

În prezent artrita gonococică apare mai ales la femei, pentru că ele reprezintă rezervorul infecțios, fiind purtătoare asimptomatice de germeni. S-a remarcat o asociere a debutului clinic cu prima săptămână a ciclului menstrual sau cu sarcina, observație care nu și-a găsit încă o explicație fiziopatologică. Fenomenele clinice subiective genitourinare sunt prezente numai la 1/4 dintre bolnavi iar la 3/4 dintre ei se poate identifica agentul patogen.

Caracterele clinice generale (febră, frisoane, leucocitoză etc.) sunt comune oricărei stări infecțioase. Ele nu se întâlnesc însă constant, ci apar în combinații și intensități variate.

De obicei manifestările articulare sunt cele care îndreaptă bolnavul spre medic. Ele constau în poliartralgii migratorii, artrită septică care este prezentă la mai multe articulații (dar mai ales la genunchi, pumn, gleznă), tenosinovită cu mai

multe localizări (mai des în jurul articulației radiocarpiene, la degetele mâinii sau piciorului).

Manifestările cutanate sunt considerate aproape patognomonice pentru boală și sunt reprezentate de veziculo-pustule dispuse pe o bază tegumentară eritematoasă, papule sau bule hemoragice, elemente cu distribuție rară, localizate mai ales pe extremitățile distale ale membrelor inferioare. Substratul fiziopatologic al acestor leziuni tegumentare este un proces vasculitic al vaselor dermului și țesutului subcutanat. Se întâlnește necroza fibrinoidă, infiltrat celular, leucocitoclazie și hemoragie. Deși colorația Gram oferă deseori date pozitive, culturile din leziuni rămân sterile.

În afara acestor semne articulare și tegumentare, cu incidență mult mai rară, mai pot fi întâlnite și alte semne clinice expresii ale infecției gonococice diseminate (endocardita, meningita, miocardita).

Izolarea rară a agentului infecțios din lichidul articular, din leziunea tegumentară ca și din sânge sau din organele genitourinare, pune la îndoială modalitatea de producere a artritei prin metastazare septică și ridică problema producerii ei printr-un mecanism probabil imunologic prin complexe imune, mai ales că deseori se poate identifica prezența acestora în ser.

Un tablou clinic asemănător se mai poate întâlni în meningococemia cronică, dar aici suferința articulară este mult mai redusă în expresie.

În condițiile unui tablou clinic sugestiv, diagnosticul pozitiv obligă la cercetări bacteriologice din lichidul sinovial, din lichidul pustulelor tegumentare și din ser. În plus, sunt obligatorii culturi din cervix sau uretră, din rect sau faringe. Pe aceleași eșantione se practică și colorația Gram sau imunofluorescența.

În etapele inițiale ale suferinței, examenul radiografic nu aduce date concludente și neavând nimic specific nu ajută la stabilirea etiologiei.

Principiile de tratament vizează drenajul colecției purulente articulare, imobilizare, administrarea de antialgice și de antibiotice. Se recomandă penicilina G administrată fracționat, *iv*, în doză de 10 milioane U/zi, până la ștergerea fenomenelor generale și locale, iar apoi ampicilina 2 g/zi oral până la 10 zile. Există și alte scheme de tratament cu alte posologii, alte durate sau cu alte droguri. Existența endocarditei sau a meningitei impune o atitudine terapeutică mai energică și mai prelungă.

Artritele bactriene negonococice au o etiologie foarte variată. Incidența aceluiași agent etiologic poate fi diferită în funcție de vârsta bolnavului. De exemplu, la copil, artritele septice negonococice sunt mai frecvent produse de *Hemophilus influenzae*, pe când la adult *Staphylococcus aureus* este cel mai întâlnit agent cauzal, bolnavii cu poliartrită reumatoidă sau cei ce poartă proteze articulare fiind cei mai expuși. De obicei este afectată o singură articulație, starea febrilă este constantă și persistentă.

În ultimul timp incidența infecțiilor cu bacili gram negativi a crescut, întâlnindu-se mai ales artite septice cu *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Serratia*.

În diagnosticarea artritelor septice negonococice se folosesc aceleași metode amintite anterior, în care examenul bacteriologic joacă un rol important. Tratamentul antibiotic trebuie instituit în concordanță cu datele oferite de antibiogramă sau în funcție de sensibilitatea germenelui bănuit. În rest se respectă aceleași principii, adică drenajul infecției, antialgice.

Cu toate măsurile terapeutice și cu toată promptitudinea instituirii lor, recuperarea integrală a funcției articulare se produce numai la jumătate dintre bolnavii infectați cu bacili Gram negativi și la 75% dintre cei cu *Staphylococcus aureus*.

Artritele tuberculoase reprezintă un grup aparte de artrite septice bacteriene. Deși incidența tuberculozei pulmonare este în scădere, se remarcă o creștere a procentului manifestărilor extrapulmonare. Între bolnavii cu tuberculoză osteoarticulară, jumătate o dezvoltă axial iar la cealaltă jumătate localizarea este la articulațiile membrelor. Dar numai la 1/2 dintre toți aceștia se descrie o afectare pulmonară concomitentă, deși foarte mulți prezintă reactivitate tuberculinică exagerată.

Tuberculoza vertebrală se dezvoltă mai frecvent în regiunea toracolombară, afectând cu predilecție partea anterioară a corpilor vertebrali. Infecția invadează precoce spațiul discal determinând îngustarea lui și prăbușirea anterioară a vertebrelor cu formarea cifozei. Distrucția osoasă nu este însoțită de formare de osteofite. Abcesul vertebral se poate extinde la alți corpi vertebrali sau poate migra în diverse direcții în părțile moi ca, spre exemplu, în mediastin sau la piele.

La articulațiile periferice suferința durează luni de zile înainte de a i se putea decela primele semne radiologice ce constau în special din arii focale de osteopenie. Distrucția osoasă tuberculoasă nu stimulează formarea de os nou. Eroziunile, localizate mai ales în zona subcondrală, preced de obicei pe cele ale cartilajului. De aceea spațiul articular este foarte tardiv afectat. Lichidul sinovial extras din articulație este galben, tulbure, cu un număr de leucocite care în general nu depășește valoarea de 50 000/mm^3 și în care domină mononuclearele. Aceasta explică în parte distrucția tardivă a cartilajului, deoarece nu sunt enzime lizozomale, numărul de polimorfonucleare fiind redus. Infiltrarea granulomatoasă a sinovialei ca și dezvoltarea panusului determină separarea de mici fragmente sinoviale amorfe ce pot fi extrase la aspirația cu un ac gros („rice bodies").

Terapia este medicamentoasă și ortopedico-chirurgicală. Există controverse asupra numărului de droguri care trebuie utilizate ca și asupra duratei tratamentului. De fapt rolul medicului reumatolog este foarte mic în acest caz, el revenind cu prioritate ortopedului și ftiziologului.

ARTRITE FUNGICE

Micozele sunt rareori cauzatoare de infecții sistemice și mai rar de artrite. Deoarece la diagnosticul de artrită micotică se ajunge destul de greu, este evident că și tratamentul specific va fi tardiv, situație care favorizează dezvoltarea de leziuni osteoarticulare ireversibile. De obicei leziunile osoase sunt primele care apar și prin contiguitate sunt interesate și structurile articulare. Între cele mai frecvente micoze care pot da artrite sunt coccidiomicoza, blastomicoza, sporotricoza.

Coccidiomicoza trebuie suspectată la bolnavii cu artrită cronică distructivă, mai ales dacă au locuit sau călătorit în zone endemice. Diagnosticul de certitudine îl pune evidențierea microorganismului în lichidul sinovial. Tratamentul cu amfotericina B este deseori eficace dar uneori în cazul unor leziuni ample distructive este nevoie de corecție prin protezare.

În 30-50% dintre cazurile de osteomielită blastomicotică apar artrite septice secundare. Întotdeauna se întâlnesc leziuni tegumentare și pulmonare. După diagnosticarea prin examenul lichidului sinovial se începe tratament cu amfotericina B, medicament cu eficacitate maximă.

ARTRITE VIRALE

Unor infecții virale li se asociază frecvent fenomene de artrită. Dintre acestea cel mai reprezentativ exemplu este oferit de virusul hepatitei B căruia i s-au argumentat conexiuni strânse cu poliarterita nodoasă și cu crioglobulinemia mixtă esențială. În afară de aceste exemple, chiar hepatita epidemică are în tabloul ei clinic un sindrom reumatoid care precede cu săptămâni debutul icteric al bolii. Sindromul reumatoid prodromal este reprezentat de poliartralgii sau chiar de artrite cu acumulare de lichid în cavitatea sinovială, lichid care poate fi transudat sau mai frecvent exsudat cu o celularitate variată. De obicei simptomele articulare sunt însoțite de o erupție tegumentară maculopapuloasă sau urticariană. Aceste semne clinice își găsesc explicația în existența unui titru ridicat de complexe imune circulante care conțin antigenul HBs și în faptul că virusul hepatitei activează complementul seric. În timpul existenței sindromului reumatoid, ficatul are aspect morfologic de infalmație acută. Atât simptomele articulare cât și cele tegumentare dispar odată cu apariția icterului.

În 15-30% dintre cazurile cu rubeolă se remarcă poliartralgii migratorii care ca și în cazul hepatitei epidemice pot crea confuzii cu debutul unei poliartrite reumatoide sau cu un reumatism Bouillaud. Aceleași fenomene articulare le provoacă și vaccinarea antirubeolică.

Alte asocieri ale unor infecții virale cu o artrită sunt speculative. Sunt citate cazuri de asociere cu adenovirusuri, coxsackie, varicelă, herpes etc.

ARTRITE PRODUSE DE SPIROCHETE

În această categorie etiologică se înscrie boala Lyme (descrisă în regiunea Lyme — Connecticut — S.U.A.) care este produsă de spirocheta *Borrelia burgdorferi* și transmisă prin înțepătura de o căpușă numită Ixodes cu răspândire pe tot globul.

Inocularea *B. burgdorferi* se face prin piele în urma înțepăturii, după o incubație de 3-32 zile. De la locul pătrunderii în organism, spirocheta migrează spre ganglionii regionali sau disemineză hematogen spre organele interne (sistem nervos central, cord, articulații, ficat, splină) sau spre alte zone tegumentare inducând o simptomatologie clinică variată ce poate fi privită a se derula în trei stadii.

Inițial se produce constant *Erythema chronicum migrans* (macule sau papule roșii) cu dimensiuni ce se extind, atingând zeci de cm și păstrând un centru indurat. Uneori apar inele multiple periferice congestive. La câteva zile se produce un nou val eruptiv în asociere cu o simptomatologie intermitentă de tip gripal cu faringită, conjunctivită, febră, cefalee, mialgii, artralgii, fotofobie, redoare de ceafă.

În etapa a doua, în interval de săptămâni sau luni la 15% dintre bolnavi apar modificări neurologice (meningită, encefalită, nevrite) cu limfocitoza aproape absolută în celularitatea lichidului cefalorahidian semne care durează câteva luni. În același interval de timp la 8% dintre pacienți se descriu coafectări cardiace, cel mai des blocuri atrioventriculare de diverse grade cu o durată de zile sau săptămâni.

Într-o a treia fază, tardivă, până la 2 ani de evoluție, apar modificările articulare la peste 60% dintre bolnavi. Ele constau în atacuri de artrită, asimetrice, cu durată de săptămâni-luni ce prind 1-2 articulații simultan, angajând mai ales genunchii. Lichidul articular este un exsudat ce are o celularitate medie în jur de 25 000 leucocite/mm^3, predominant polimorfonucleare. În această perioadă tardivă febra este neobișnuită. La 10% dintre bolnavi se formează panus sinovial cu o histologie asemănătoare celei din poliartrita reumatoidă, care duce la eroziuni de cartilaj și os.

Diagnosticul de certitudine este pus pe titrul crescut de anticorpi specifici, reprezentați inițial de IgM și apoi de IgG. Testele de identificare a spirochetei în sînge, în leziunile tegumentare, în lichidul articular dau rezultate inconstant pozitive.

Tratamentul etiologic este antibiotic, utilizându-se în ordinea opțiunilor: doxycyclina, amoxicilina, eritromicina. Terapia fazelor tardive de boală în care domină fenomenele artritice necesită doxycyclină 2 x 100 mg/zi sau amoxicilină 4 x 500 mg/zi, timp de 30 de zile. Răspunsul la tratament este mai bun la începutul bolii. Nu răspund tratamentului în special bolnavii HLA DR3 și DR4, uneori recomandându-se sinovectomie.

În forma congenitală a sifilisului, *Treponema pallidum* poate produce „in utero" osteocondrită sau osteomielită a diafizei oaselor lungi tubulare iar în primele luni de viață, periostită.

Sifilisul secundar poate induce poliartrita, tenosinovita și spondilita cu afinitate specială pentru regiunea cervicală. Poliartrita sau poliartralgia sunt deseori migratorii și pot fi confundate cu reumatismul Bouillaud sau cu poliartrita reumatoidă. Testele pozitive pentru lues stabilesc diagnosticul. Suferința articulară este foarte probabil rezultatul depunerii intrasinoviale de complexe imune ce conțin antigene treponemice. Boala răspunde foarte bine la tratamentul antibiotic cu penicilină.

În sifilisul terțiar gomele determină osteoartrita cu tumefieri exsudative nedureroase care nu afectează mobilitatea normală. O altă manifestare întâlnită uneori este periostita.

ARTROPATII REACTIVE

Artropatiile reactive cuprind un grup de suferințe în care se produce un proces inflamator aseptic la nivelul sinovialei ce apare în timp, ca o reacție la un agent infecțios localizat extraarticular, frecvent intestinal sau genito-urinar.

Germenii cel mai frecvent implicați sunt: *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Helicobacter*.

Fenotipul HLA B27 este frecvent întâlnit la acești bolnavi. Artritele reactive îmbracă aspectul unor oligoartrite asimetrice, localizate predominant la nivelul articulațiilor mari ale membrelor inferioare. Aceste artrite apar la un interval de 7-30 zile de la infecția urogenitală sau intestinală. După apariția artritei tratamentul antiinfecțios este ineficient, antiinflamatoarele nesteroidiene constituind medicamentele de elecție.

Artropatia cu *Yersinia enterocolitica* are ca agent infecțios acest germene care este un bacil Gram negativ, aerob. La om produce infecții prin contaminarea apei sau alimentelor. O altă sursă de infecție o poate constitui contaminarea mâinilor și alimentelor cu fecale de la persoane sau animale domestice infectate.

Infecția cu *Yersinia* se manifestă inițial prin febră, enterocolită și adenită mezenterică acută care poate simula apendicita. În formele severe se poate înregistra și tabloul clinic al unei miocardite sau chiar septicemii.

Artrita acută, uneori extrem de dureroasă, survine după 7-10 zile de la episodul diareic. Articulațiile cel mai frecvent afectate sunt genunchii, gleznele și pumnii. Prinderea articulară este frecvent succesivă și mai rar migratorie, simulând un reumatism articular acut. Manifestările articulare acute sunt însoțite de febră, tendinite, eritem nodos. Uneori artrita poate fi însoțită de manifestări uretrale sau oculare realizând sindromul Reiter.

Explorările paraclinice confirmă diagnosticul prin demonstrarea titrurilor crescute de anticorpi față de *Yersinia*, titruri care scad în convalescența bolii.

Culturile de germeni din scaun sau sânge se obțin cu mare dificultate, chiar în condiții speciale. Fenotipul HLA B27 este prezent în special la pacienții cu artrite severe și cu afectare sacroiliacă. Lichidul articular evidențiază un proces inflamator cu un număr crescut de leucocite, în special polimorfonucleare, fără prezența germenelui în culturile din lichid. Uneori se detectează anticorpi serici față de *Yersinia*.

Alte explorări paraclinice evidențiază o creștere a VSH și leucocitoză.

Tratamentul constă din administrarea de antibiotice (pentru rezolvarea enterocolitei) și de antiinflamatoare nesteroidiene. În formele severe se pot administra corticosteroizi, fie local intrarticular fie pe cale generală.

Artropatia cu *Salmonella* și *Helicobacter* se aseamană cu cea determinată de *Yersinia*, uneori putând realiza tabloul clinic al sindromului Reiter, tratamentul fiind similar acestuia.

BIBLOGRAFIE

1. Calabro J.J., Vincent A.- Viral and rickettsial infectious rheumatic diseases-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.673
2. Calabro J.J., Vincent A.- Lyme diseasein „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.679
3. Goldenberg D.L.- Infectious arthritis- in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed- Cohen,Bennett (Eds)- Grune & Stratton 1986 p.380
4. Goldenberg D.L.- Gonococcal arthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea &Febiger 1989 p.1915
5. Goldenberg D.L., Campion G.L.- Infectious arthritis bacterial and less common pathogens-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.181 p
6. Ho G.- Bacterial arthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea &Febiger 1989 p.1892
7. Malawista S.E.- Lyme disease-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea &Febiger 1989 p.1955
8. Messner R.P.- Arthritis due to mycobacteria, fugi and parasites- in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea &Febiger 1989 p.1925
9. Morgan G.J.- Arthritis caused by bacterial, viral, mycobacterial, fungal and viral infections-in „Textbook of internal medicine" 1st Ed- Kelley (Ed) 1989 p.1031
10. Schmid F.R.- Priciples of diagnosis and tretment of bone and joint infections-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea &Febiger 1989 p.1863
11. Schmid F.R.- Bacterial infectious rheumatic diseases-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.657
12. Slade J., Russell C.J.- Lyme disease-in Textbook of inte4rna medicine" 1st Ed- Kelley (ed)- Lippincott 1989 p.1029
13. Steere A.C.- Lyme disease-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.188
14. Steere A.C.- Viral arthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea &Febiger 1989 p.1938

24 ARTRITA PSORIAZICĂ

Artrita psoriazică este o suferinţă care este interpretată fie ca o boală unitară, fie ca o asociere întâmplătoare a două boli. Există argumente pro şi contra în favoarea fiecărei idei.

Datele statistice ale diverşilor autori sunt extrem de variate în ceea ce priveşte incidenţa bolii în populaţie. Aceasta, în medie, este evaluată a fi în jur de 0,1%. Dacă suferinţa este considerată ca o asociere de două boli, se apreciază că incidenţa psoriazisului la bolnavii cu artrită seronegativă este de 10 ori mai mare ca în populaţia generală. Spre deosebire de poliartrita reumatoidă, unde incidenţa bolii este mai mare la femei, în cazul artritei psoriazice, boala este mai frecvent întâlnită la bărbaţi.

Pentru unii autori, cele două aspecte clinice, dermatologic şi reumatologic, au un punct comun important, reprezentat de fenomenul proliferativ celular ce se petrece la rate anormal de mari (epiderm şi sinoviala).

Deşi etiologia bolii este necunoscută, au fost implicate multiple elemente cauzale, ca afecţiuni virale, bacteriene, traumatisme, perturbaţii ale funcţionalităţii elementelor efectoare sau a celor de control a aparatului imun. Anumite tipuri de antigene de histocompatibilitate au fost notate cu frecvenţă crescută în rândul bolnavilor cu suferinţe axiale (HLA B27) sau cu artrite periferice (HLA B 38, B 39, DR 7). Dar şi în acest caz al identificării unui suport genetic, relaţiile despre diversele tipuri de HLA întâlnite, variază mult în funcţie de autor.

Examenul microscopic al sinovialei este foarte asemănător celui din poliartrita reumatoidă, cu deosebirea că în cazul artritei psoriazice, panusul sinovial reumatoid este foarte redus. Cu toate acestea eroziunea marginilor articulare este accentuată ca şi fibrozarea ţesuturilor moi articulare. Deşi artritele sunt în mare majoritate seronegative (fără factor reumatoid seric), factorul reumatoid este identificat în celulele sinoviale, dar în cantităţi mult mai mici decât în cazul poliartritei reumatoide clasice. Această concentraţie diminuată a factorului reumatoid explică nivelul normal al complementului în lichidul sinovial în cazul artritei psoriazice. Un alt caracter particular al acestei boli este absenţa anticorpilor împotriva colagenului de tip II, care sunt prezenţi în serul reumatoid.

Leziunile tegumentare ca şi cele unghiale nu se deosebesc cu nimic de cele prezente în psoriazisul fără atingere articulară.

Ca şi în cazul artritelor enteropatice, manifestările clinice sunt de două feluri: periferice şi axiale.

În cazul localizării periferice a bolii se identifică mai multe subtipuri clinice.

Cu cea mai mare frecvență (16-70%, în medie 47%) se întâlnește tipul oligoarticular, asimetric, care afectează în mod caracteristic articulațiile interfalangiene distale ale degetelor și mai rar pe cele proximale și articulațiile metatarsofalangiene. Rareori sunt afectați genunchii, gleznele și articulațiile radiocarpiene. Suferința articulară poate dura săptămâni și poate ceda spontan. Cu toate acestea, la 25% dintre bolnavi apar modificări distructive osoase. Leziunile tegumentare psoriazice sunt aproape constant însoțite de interesări unghiale (elemente litice, striații transversale, depresiuni punctiforme, calcificări). Uneori, ca o excepție de la regula neafectării tenosinoviale în artrita psoriazică, se înscriu inflamații la nivelul mușchilor flexori.

Circa un sfert dintre bolnavi (15-39%) dezvoltă o suferință simetrică cu angajarea simultană la debut a articulațiilor mari ca genunchi, șold, glezne. Artrita este mai persistentă în timp și se produc deseori leziuni distructive. Alte caracteristici întâlnite la acest grup de bolnavi sunt absența constantă a nodulilor reumatoizi, prezența obligatorie a onicodistrofiei și identificarea uneori în ser a factorului reumatoid.

În subgrupul denumit artrită mutilans se pot produce resorbții complete ale ultimei falange, dând aspect de mâna „en lorgnette".

Unii autori mai descriu încă două subtipuri clinice de artrite psoriazice periferice, care au însă incidența redusă, unul fiind juvenil (2%).

La un procent mediu de 23% dintre bolnavi se întâlnesc modificări de tip axial, modificări care foarte des sunt asimptomatice sau cu semne clinice șterse și care deseori angajează numai articulațiile sacroiliace. În acest caz spre deosebire de spondilita anchilopoietică tipică, simfiza pubiană este foarte rar interesată, osteoporoza este minimă și angajarea coloanei vertebrale este redusă.

Diagnosticul de reumatism psoriazic este ușor de pus în cazul unui tablou clinic complet și într-un moment evolutiv avansat al bolii. Diagnosticul precoce al bolii este însă dificil, mai ales atunci când leziunea tegumentară succede sindromului reumatoid. El se sprijină pe câteva date clinice și radiologice:

— interesarea articulațiilor interfalangiene distale în afara bolii artrozice, dând degetului un aspect de „cârnăcior";

— oligoartrita asimetrică;

— antecedente familiale de psoriazis;

— existența depresiunilor punctiforme unghiale;

— absența nodulilor subcutani;

— exacerbări și remisiuni mai abrupte ca în artrita reumatoidă;

— lipsa factorului reumatoid seric;

— valori ridicate ale acidului uric seric, direct proporționale cu întinderea leziunilor psoriazice.

Examenul radiografic este de mare utilitate pentru diagnosticul pozitiv al bolii. El are mari similitudini cu cel întâlnit în poliartrita reumatoidă tipică, dar are

şi câteva deosebiri. În poliartrita psoriazică afectarea este oligoarticulară şi asimetrică. Uneori se întâlnesc eroziuni ale extremităţilor distale ale falangelor terminale (acro-osteoliza), scurtări ale falangelor şi ale oaselor metacarpiene şi metatarsiene, distrucţii de articulaţii mici cu predilecţie pentru articulaţiile interfalangiene proximale şi distale, dar cu protejarea articulaţiilor metacarpofalangiene şi metatarsofalangiene. Rareori se remarcă periostită şi calcificări unghiale. În cazul afectării axiale, există de asemenea câteva elemente caracteristice: existenţa unei sacroileite asimetrice sau unilaterale, prezenţa de osteofite atipice, protejarea simfizei pubiene, interesarea redusă a coloanei vertebrale.

Atâta timp cât cele două categorii de semne clinice (tegumentare şi articulare) coexistă sau când există o precesiune a suferinţei de piele, rareori se pun probleme de diagnostic diferenţial. Acesta se ridică mai ales atunci când debutul bolii este reumatismal. Caracterul clinic de afectare asimetrică a articulaţiilor interfalangiene distale face boala confundabilă cu suferinţa artrozică de care se diferenţiază foarte greu, cele două afecţiuni putând chiar coexista. Elementele evolutive, ca şi apoziţia osoasă excesivă, orientează diagnosticul spre boala artrozică. Alteori se fac confuzii cu sindromul Reiter, mai ales când afectarea tegumentară este similară psoriazisului. Prezenţa conjunctivitei, a balanitei şi/sau a uretritei înclină diagnosticul spre sindrom Reiter.

În prezent, în tratamentul reumatismului psoriazic se folosesc medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (mai ales aspirină, naproxen), iar ca tratament de fond se recomandă metotrexat 7,5-15 mg/zi, de preferinţă pe cale orală, în priză unică sau fragmentată (X 3/36 h), o singură administrare pe săptămână, în cură prelungită. De acest tratament beneficiază atât psoriazisul cât şi artropatia. Este nevoie de o monitorizare permanentă hematologică şi hepatică, ce în unele cazuri poate merge până la puncţie bioptică repetată la intervale de 2 ani. În caz de intoleranţă la metotrexat se recomandă azatioprină sau săruri de aur care sunt eficace într-un procent de peste 50%. Tratamentul cu PUVA al psoriazisului poate să aibă efecte favorabile şi pe suferinţa articulară.

Trebuie menţionată contraindicaţia hidroxiclorochinei în tratamentul reumatismului psoriazic, deoarece exacerbează suferinţa tegumentară. Unii autori au relatat faptul că indometacinul agravează psoriasisul când este administrat oral sau topic local.

BIBLIOGRAFIE

1. Baker H.- Psoriasis-in „Textbook of dermatology" 4th Ed- Rook,Wilkinson,Champion,Burton (Eds) - Blackwell Scientific publications 1986 p.1469
2. Bennett R.M.- Psoriatic arthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea & Febiger 1989 p.954
3. Katz W.- Psoriatic arthritis-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.433

25 MANIFESTĂRI REUMATICE ÎN ALTE BOLI

O serie de suferinţe înscrise în patologia diverselor aparate şi organe pot avea în tabloul lor clinic manifestări de ordin reumatic. Uneori se întâmplă ca însăşi debutul bolii să aibă înfăţişare reumatică. Cele mai frecvente expresii reumatice se întâlnesc în sarcoidoză, patologia bolilor de sânge, a celor metabolice, endocrine, digestive etc.

SARCOIDOZA

Boală multisistemică a adultului tânar, sarcoidoza se caracterizează prin dezvoltarea de granuloame necazeoase în diverse organe, dar mai ales în pulmoni şi în ganglionii mediastinali. La 15-20% dintre bolnavi se întâlnesc şi manifestări reumatice. Acestea sunt de ordin osos, muscular sau articular.

Leziunile osoase sunt rare, fiind prezente la sub 5% dintre bolnavi. Ele sunt constituite din chiste rotunde, bine conturate, de mărimi variabile, uneori dureroase, care apar cel mai frecvent la degetele mâinii.

Leziunile musculare sunt şi mai rare şi sunt aproape constant asimptomatice, deşi prezenţa granuloamelor sarcoidotice în structura muşchilor este foarte frecventă, la peste 80% dintre bolnavi.

Spre deosebire de incidenţa relativ redusă a celor două tipuri de manifestări, suferinţa articulară este apreciată a fi prezentă la 25-50% dintre bolnavi. Ea este de tip artrită acută sau cronică şi interesează mai des articulaţiile mari. Fenomenele acute sunt de obicei poliarticulare. Ele apar la începutul bolii şi sunt urmarea unei inflamaţii sinoviale nespecifice şi tranzitorii, având uneori caracter migrator. Prezenţa artritelor acute (mai ales la genunchi şi glezne) alături de adenopatia hilară bilaterală şi de eritem nodos constituie sindromul Löfgren care apare mai ales la femei. Formele cronice de artrită sunt foarte rare. Ele sunt pauciarticulare şi sunt datorate existenţei granuloamelor în sinoviala articulară. Aceşti bolnavi au de obicei în plus leziuni osoase şi calciurie.

Tratamentul manifestărilor articulare se înscrie în schema de tratament a bolii, cu specificaţia adaosului de antiinflamatoare nesteroidiene şi eventual de preparate cortizonice intraarticular, mai ales în formele de artrită cronică. În plus ambele tipuri de manifestare a artritei beneficiază de fizioterapie.

BOLI HEMATOLOGICE

Variate boli hematologice pot prezenta în tabloul lor clinic semne reumatice. Între cele mai reprezentative suferințe se înscriu unele hemoglobinopatii, hemofiliile, boli mieloproliferative, discrazii plasmocitare, boli limfoproliferative etc.

Între **hemoglobinopatii** cel mai reprezentativ exemplu este dat de anemia drepanocitară (sickle-cell). În acest caz manifestarea comună reumatică este constituită din artralgii deseori migratorii, care sunt urmarea obstrucției capilarelor sinoviale de către hematiile „în seceră", formă ce o capătă după cedarea oxigenului spre țesuturi. Se înscrie o minimă reacție inflamatoare sinovială, cu tromboze microvasculare și cu grade variate de fibroză perivasculară. Artrite reale cu acumulare de lichid este posibil să apară în unele cazuri de crize acute de boală. Lichidul sinovial are de regulă caractere neinflamatoare, fiind clar și cu un număr de leucocite sub 1000 elemente/mm^3.

Deși 40% dintre bolnavii cu astfel de anemie au hiperuricemie, rezultat al unui turnover rapid al acizilor nucleici, impus de starea de anemie, foarte puțini bolnavi fac atacuri acute de gută.

Incidența osteomielitei la bolnavii cu hemoglobinopatii este de 100 ori mai mare ca la oamenii normali. La 80% dintre bolnavii cu osteomielită, dar fără anemie drepanocitară, infecția este stafilococică. În cazul celor cu osteomielită și anemie cu hematii „în seceră", la peste 50%, agentul infecțios este *Salmonella*. Se presupune că această etiologie este urmarea infarctizării zonale a intestinului prin compromiterea irigației produsă de colmatarea capilarelor cu hematii rigide și deformate. Prin zonele astfel necrotizate pasajul salmonellelor este mult ușurat.

O altă complicație posibilă caracteristică mai ales variantei homozigote (Hb SS) întâlnită la copil este periostita oaselor metacarpiene și metatarsiene, ca și suferința țesuturilor periarticulare (toate produse prin microinfarctizări). Exprimarea clinică este o durere de apariție relativ bruscă, cu tumefiere difuză, caldă și simetrică, a mâinilor și picioarelor, care durează 1-3 săptămâni și este însoțită de febră.

Piesa fundamentală de diagnostic pozitiv al tuturor hemoglobinopatiilor este electroforeza Hb, iar tratamentul este adresat suferinței de bază, cu suplimentări de antalgice și evenual evacuări de lichid sinovial.

În **thalasemii**, ca și în cazul altor anemii hemolitice, se înscrie o modificare a raportului os cortical-măduvă osoasă hematogenă în favoarea ultimei. Osul cortical se subțiază iar spațiile intertrabeculare se lărgesc. Aceste modificări, vizibile radiografic, provoacă deseori dureri ososase și articulare.

Artropatia care apare la bolnavii cu **hemofilie** este urmarea sângerării în articulație. Se întâlnește hipertrofia și proliferarea celulelor sinoviale, ca și

macrofage care au fagocitat hematii. În multe celule se identifică depuneri de hemosiderină, ceea ce ajută la diferențierea sinovitei proliferative cronice din hemofilie de cea care se dezvoltă în poliartrita reumatoidă. Elementele de sinovită proliferativă par a fi determinate de influența factorilor de proliferare celulară eliberați de trombocitele extravazate și activate. Factorii trombocitari sunt responsabili și de producerea excesivă de proteinaze de către celulele sinoviale, cu urmări degenerative pe structura cartilajului, ce devine mai vulnerabil la solicitările mecanice, scăzându-i astfel rezistența.

Episodul de sângerare se însoțește de durere și de redoare articulară. Articulațiile cel mai des interesate sunt genunchii, gleznele și coatele. De obicei este interesată mereu aceeași articulație și sângerările ulterioare o afectează din nou. Repetarea hemoragiei duce în timp prin efectele sale la modificări de statică și mecanică articulară cu subluxații, fibroze și chiar anchiloze. Examenul radiografic arată în momente avansate de suferință, după multiple episoade de hemartroză, îngustarea spațiului articular, neregularități și chiste în zona subcondrală, formare de osteofite și rareori semne de anchiloză. Între elementele radiografice caracteristice se înscriu lărgirea spațiului între condilii femurali, lățirea extremității distale a radiusului și modificări în conturul inferior al patelei care devine rectangular.

Tratamentul este cel al bolii cauzale iar cel al cointeresării articulare este diferențiat în funcție de momentul de evoluție. Hemartroza acută se tratează prin imobilizarea articulației, prin aplicarea locală de gheață pentru a produce vasoconstricție. Deseori este nevoie de antialgice și antiinflamatoare nesteroidiene. În cazul unor hemoragii intraarticulare abundente se practică aspirarea sângelui după corectarea deficitului factorului de coagulare și administrare locală de corticoizi. Sinovitele proliferative cronice pot fi tratate prin sinovectomie artroscopică sau chirurgicală. Artroplastia este rezervată pentru cazuri cu totul speciale. La toți bolnavii se practică gimnastică medicală și fizioterapie.

În tulburările de hemostază prin trombopenie nu se produce de obicei hemartroză, care apare în mod neașteptat mai des în trombocitoze.

Tulburările mieloproliferative (policitemia vera, leucemia mieloidă cronică, trombocitoza esențială, mielofibroza cu metaplazie mieloidă) au în comun un turnover crescut al acizilor nucleici cu hiperuricemie și uneori artrită gutoasă. Între bolile citate, în cazul policitemiei vera 30-50% dintre bolnavi prezintă hiperuricemie, dar numai 5-10% fac gută. De aceea un principiu terapeutic preventiv este administrarea de allopurinol (inhibitor de xantin-oxidază ce întrerupe ciclul metabolic de formare a acidului uric). Artritele acute beneficiază de colchicină.

În tabloul clinic al **leucemiilor acute** pot să apară dureri osoase, sinovite sau simple artralgii.

În simptomatologia clinică a **limfoamelor** hodgkiniene şi nehodgkiniene, de asemenea pot să apară câteodată artralgii, mialgii sau dureri osoase.

Dintre discraziile plasmocitare, de regulă, **mielomul multiplu** prin producerea unor leziuni osteolitice, predispune la producerea de fracturi sau la traumatisme minime, sau spontane. Uneori se înscrie o abundentă acumulare de amiloid în sinoviala articulară. Osteoliza ce se dezvoltă pare a fi urmarea stimulării osteoclastelor printr-un factor specific de activare elaborat de plasmocitele maligne. În cazul macroglobuluinemiei Waldenström, foarte rar se produc leziuni litice osoase, deoarece, în acest caz, rareori se produce factor de activare al osteoclastelor.

BOLI METABOLICE

În tipul primar al **hemocromatozei**, simptomele apar după acumularea în organism a cel putin 20 g de fier. Celulele sinoviale de tip B sunt încărcate cu hemosiderină, iar sinoviala pare îngroşată, deşi nu se observă semne locale de imflamaţie. În cartilaj apar depozite minerale de pirofosfat de calciu şi hemosiderină ca şi semne de boală artrozică.

Modificările radiologice constau în dezvoltarea de chiste şi scleroză în osul subcondral, pierdere de cartilaj articular şi condrocalcinoză, ca şi osteoporoză difuză. Articulaţiile metacarpofalangiene ale degetelor 2 şi 3 sunt un loc de elecţie al apariţiei de chiste osoase de 1-3 mm cu margini sclerotice la capetele oaselor menţionate. La extremităţile distale ale radiusului şi ulnei se marchează de asemenea chiste. Jumătate dintre bolnavii care au artropatii prezintă condrocalcinoză ce în ordine descrescătoare ca frecvenţă afectează genunchii, articulaţiile radiocarpiene, şoldul, simfiza pubiană.

Diagnosticul şi tratamentul acestei boli sunt absolut specifice, iar algiile articulare beneficiază de terapie antiinflamatoare nesteroidiană. Eliminarea excesului de Fe nu are însă urmări favorabile şi asupra artropatiei, aceasta urmându-şi o evoluţie cronic progresivă.

Datele referitoare la artropatia din hemocromatoza secundară sunt incomplet definite.

În **ocronoză** (lipsa congenitală a oxidazei acidului homogentizinic, enzimă ce intervine în metabolismul tirozinei) are loc o depunere de pigment brun în cartilaj şi tegument (ureche, nas, axilă, regiunea inghinală) şi o eliminare urinară a acidului menţionat. Acesta, prin polimerizare în mediu alcalin, conferă urinii culoare neagră (alcaptonurie). Simptomatoogia reumatismală este de tip axial sau periferic. Localizarea predilectă lombară are o serie de modificări caracteristice care constau în:

— calcificări de discuri intervertebrale prin depunere de hidroxiapatită;

— îngustarea spaţiilor intervertebrale cu scăderea în înălţime a bolnavului;

— dezvoltarea de osteofite care de obicei sunt de dimensiuni mici;
— protejarea articulațiilor sacroiliace.

Artropatia periferică, deși de incidență și de intensitate mai reduse, interesează în special genunchii, umerii, șoldurile. Simptomatologia este de tip artrozic. Lichidul sinovial apărut în unele cazuri, deși conține acid homogentizinic, nu se închide la culoare prin păstrare. Artroscopia arată pigmentarea cartilajului articular, din care se pot desprinde fragmente mici ce dau o reacție de corp străin. Examenul radiografic are elemente necaracteristice, identice cu cele întâlnite în boala artrozică: îngustare de spațiu articular, osteofite marginale, dar spre deosebire de această boală și de poliartrita reumatoidă, articulațiile mici de la mână și de la picior sunt rareori afectate. Tratamentul este simptomatic: analgezic și antiinflamator nesteroidian.

Cointeresarea osteoarticulară în **degenerescența hepato-lenticulară** (boala Wilson) înscrie mai ales osteoporoză și osteomalacie. În plus pot să apară prematur modificări articulare artrozice și calcificări periarticulare.

BOLI ENDOCRINE

În unele boli endocrine, datorită influențelor pe care hormonii respectivi le au pe metabolismul osului, al structurilor articulare și al țesuturilor vecine se înscriu frecvent semne clinice de ordin reumatismal.

În **acromegalie**, excesul de hormon de creștere induce dezvoltarea exagerată a tuturor țesuturilor inclusiv a structurilor articulare și periarticulare. Proliferarea burselor se produce printr-un proces de hiperplazie fibroasă neinflamatoare. Sunt interesate mai ales bursele prepatelare, olecraniene, subacromiale. Hipertrofia capsulelor dă naștere unei laxități cu hipermobilitate articulară. Îngroșarea sinovialei este datorată dezvoltării țesutului adipos și fibros. Nu se produce o hiperplazie sinoviocitară. La adult cartilajele care rămân sensibile la acțiunea hormonului de creștere sunt cele care se vor hipertrofia în primul moment. Se explică astfel proeminența mandibulei, creșterea diametrului toracic antero-posterior și modificările de voce (cartilaje laringiene). În afara creșterii, cartilajul suferă modificări degenerative similare celor întâlnite în boala artrozică. Îngroșarea osului este vizibilă mai ales la mandibulă, oasele frontale, metacarp, falange distale care apar lățite. Prin proliferarea structurilor articulare și periarticulare se explică la începutul bolii o laxitate articulară, lărgirea spațiilor articulare și exsudări intermitente. În momentele avansate ale suferinței se înscriu hipertrofie osoasă, deformări articulare și reducerea mobilității. La radiografie se remarcă o mărire a osului, cu remodelări periostale, formare de osteofite, calcificări ale inserțiilor capsulelor și tendoanelor. Lățirea epifizelor osoase dă falsa impresie de osteoporoză, aceasta datorită lărgirii spațiilor intertrabeculare.

Fenomenul este cel mai bine vizibil la oasele metacarpiene şi metatarsiene. La jumătate dintre bolnavii cu acromegalie, prin mărirea osului şi prin edem sub ligamentul transvers al carpului se dezvoltă sindromul de tunel carpian. Semnele subiective sunt de ordin algic şi beneficiază de aceleaşi măsuri ca cele din boala artrozică.

Artropatia în **hipotiroidism** poate precede, succede sau să se dezvolte simultan cu mixedemul. Manifestarea reumatică este de tip condrocalcinoză, displazie epifizară, tenosinovită a flexorilor. Semnele clinice ale artritei produse de urați sau de pirofosfați sunt atenuate în mare parte datorită deprimării funcției polimorfonuclearelor. Laxitatea articulară care se înscrie la o treime dintre bolnavi este explicată prin creşterea concentrației de hialuronat în țesuturile implicate.

În **hipertiroidism** se înscrie o îngroşare a părților moi, degetele putând căpăta aspect hipocratic. La degete şi la extremitățile distale ale oaselor mai poate apărea un proces de periostită. Tratamentele cu metil sau propiltiouracil făcute pentru hipertiroidism pot induce lupus eritematos sistemic medicamentos.

În **hiperparatiroidism** pot apărea semne clinice determinate de osteita fibroasă chistică, de condrocalcinoză şi pseudogută, de microfracturi subcondrale, de rupturi tendinoase, de resorbții subperiostale.

În **hipoparatiroidism** se întâlnesc calcificări subcutane şi ale ligamentelor paraspinale dând aspect de spondilită, dar spre deosebire de această afecțiune articulațiile sacroiliace rămân indemne.

Între cele mai frecvente şi mai importante manifestări reumatice care se înscriu în cazul **diabetului zaharat** se înscriu:

— osteoporoză şi zone de osteoliză localizate mai ales la degetele membrelor inferioare, explicate prin angiopatia diabetică şi suferința trofică;

— spondiloză hiperostozantă;

— contractură în flexie a degetelor;

— periartrită scapulohumerală prezentă la aproximativ 10% dintre bolnavi.

În cazul diabetului zaharat din hemocromatoză, apar în plus semnele clinice aferente bolii principale.

ARTRITE ENTEROPATICE

Această categorie de suferințe articulare este strâns legată de tulburări intestinale. Boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică, by-pass-ul intestinal chirurgical sunt bolile intestinale care prezintă cel mai des coafectări reumatismale, boala Wipple fiind mai rar citată.

În cazul **bolilor inflamatoare intestinale nespecifice** (rectocolita ulcero-hemoragică, boala Crohn) suferința articulară apare la circa 20-25% dintre bolnavi. Ea se prezintă ca artrite periferice sau ca interesare axială.

Artritele periferice însoțesc mai ales interesarea colonică și mult mai rar formele fulminante de boală sau localizarea strict rectală. Afectează mai ales articulațiile mari ale membrelor inferioare, cu predilecție pentru genunchi și glezne. Sunt asimetrice, pauciarticulare și uneori migratorii. Perioadele de activitate artritică sunt conectate cu exacerbări ale bolii digestive, de obicei succedându-le, mai rar precedându-le. Artritele sau artralgiile au o durată medie de 1-2 luni, iar recuperarea se face fără a lăsa urme permanente. Sinovita ce se produce este considerată a fi urmarea existenței unor titruri ridicate de complexe imune circulante, care pot fi identificate în ser la circa 25% dintre bolnavi. Ea se caracterizează prin proliferări ale celulelor sinoviale, vascularizație crescută, infiltrate celulare cu leucocite, limfocite, histiocite. Complementul în lichidul articular este scăzut, iar factorul reumatoid este aproape constant negativ în ser. Câteodată apare o angajare inflamatoare a aponevrozei plantare sau a tendonului lui Achille și rareori eritem nodos. Examenul radiologic nu pune în evidență modificări majore, cele prezente fiind minore și nesemnificative. Tratamentul se adresează suferinței digestive, având efecte benefice și pe boala articulară. Deseori el trebuie completat cu medicație antiinflamatoare nesteroidiană, fizioterapie și/sau preparate cortizonice intraarticular.

Elementele de spondilită ankilopoietică se întâlnesc la 5-10% dintre bolnavi. Predominența masculină (3/1) și apartenența la tipul genetic HLA B27 (asociere detectată la 50% de bolnavi) sunt două caractere fundamentale care sugerează un mecanism de producere înrudit între cele două boli. Semnele articulare pot precede (uneori cu ani) sau succede pe cele digestive. Examenul radiologic evidențiază elemente de sacroileită, câteodată fără nici o expresie clinică subiectivă. Mai rar se întâlnesc stigmate ale prinderii coloanei vertebrale.

Peste o treime dintre bolnavii care suferă un by-pass intestinal dezvoltă o simptomatologie reumatismală și dermatologică. Bolnavii care suferă o derivație jejuno-colonică sunt mai des afectați ca cei care au o conectare jejuno-iliacă. Artritele sunt multiple, sunt migratorii, au o durată scurtă (zile, mai rar săptămâni) și interesează mai frecvent articulațiile mici. Dermatita care apare foarte des (80% bolnavi) se exprimă ca macule care evoluează spre papule și apoi spre pustule. În ser se întâlnesc des complexe imune ce conțin IgA sau IgG cu proprietăți de anticorpi față de *E. Colli*.

Boala Whipple poate înscrie în tabloul său clinic manifestări reumatice periferice, deseori migratorii care durează zile și nu lasă stigmate radiologice. Și în acest caz se remarcă absența factorului reumatoid. Prezența incluziunilor PAS pozitive în macrofagele întâlnite în peretele intestinal tranșează diagnosticul. Tratamentul indicat este cel antibiotic. El se face la început cu penicilină (1 200 000/zi) și streptomicină (1 g/zi) o perioadă de 10-14 zile, și apoi tetraciclină (1 g/zi) timp de un an. Semnele de artrită se sting în maximum o lună.

Simptome şi semne clinice reumatismale se întâlnesc în mod aleator în diverse boli hepatice ca hepatita virală, hepatita cronică activă, ciroza biliară primitivă. În mecanismul de producere se încriminează prezenţa complexelor imune circulante.

BIBLIOGRAFIE

1. Aldo- Bensom A.M.- Enteropathic arthritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea & Febiger 1989 p.972
2. Ball G.V.- Inflammatory bowel disease and arthritis-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed- Cohen, Bennett (Eds)- Grune & Stratton 1986 p.241
3. Canoso J.J.- Enteropathic arthritis-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundations 1988 p.153
4. Cronin M.E.- Rheumatic aspects of endocrinopathies-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea & Febiger 1989 p.1842
5. Dorwart B.B.- Arthropaties associated with endocrine diseases-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.217
6. Fox I.H., Kathleen M.- The arthropathy of Wilson's disease-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.215
7. Gordon D.A.- Arthritis associated with metabolic or endocrine disease-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed- Cohen.Bennett (Eds)- Grune & Stratton 1986 p.309
8. Joseph R.R.- Hematologic and storage diseases- in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.692
9. HellmanD.B., Stobo J.D.- Sarcoidosis-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed- Cohen, Bennett (Eds)- Grune & Stratton 1986 p.301
10. Mullinax F.- Plasma cell dyscrasias and amyloidosis-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.699
11. Krey P.R.- Arthropaties associated with hematologic and storage disorders-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.220
12. Schumacher R.H.- Arthritis associated with hematologic diseases- in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed- Cohen, Bennett (Eds)- Grune & Stratton 1986 p.315
13. Schumacher R.H.- Arthritis associated with endocrine and metabolic disorders-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.717
14. Spilberg I.- Sarcoidosis-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.709
15. Ustinger P.D., Weiner S.R.- Enteropathic arthritis-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.728
16. Webb J.- Hemochromatosis-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.213

ARTRITE INTERMITENTE

Aproape toate suferinţele reumatice au perioade de activitate şi perioade de linişte în care există de obicei o atenuare a simptomatologiei, sau chiar o dispariţie a ei, dar în timp, reapariţia perioadelor de activitate este urmată de modificări anatomice. Artritele intermitente se caracterizează prin faptul că apar brusc, la persoane anterior sănătoase, durează câteva ore sau zile şi apoi dispar fără a lăsa urme histologice. Ele nu au o etiopatogenie cunoscută. Cele mai tipice exemple sunt reumatismul palindromic şi hidrartroza intermitentă. În aceeaşi categorie este înscrisă şi febra familială mediteraneană care are de asemenea o evoluţie episodică şi deseori are şi simptomatologie reumatismală.

REUMATISMUL PALINDROMIC

Suferinţa, de incidenţă rară, se caracterizează prin apariţia bruscă a unui episod de inflamaţie acută articulară exprimată prin durere, căldură locală, tumefiere, roşeaţă, redoare şi impotenţă funcţională. Interesează de obicei o singură articulaţie, dar uneori mai multe pot fi afectate simultan. Artrita durează ore sau zile (în medie 2), după care cel mai frecvent se întâmplă să dispară spontan într-un interval scurt de timp. Reapariţia unui nou episod implică cel mai des aceeaşi articulaţie şi se produce după un timp extrem de variabil, care uneori poate dura ani. Rareori, când atacurile se succed frecvent, apariţia unei noi artrite se poate produce încă înainte de stingerea inflamaţiei în articulaţii anterior afectate. Genunchiul este cel mai frecvent afectat. Articulaţiile pumnului, metacarpofalangiene, glezne, şi umăr sunt interesate în ordine descrescătoare a incidenţei. Câteodată artrita este însoţită de o stare subfebrilă. La aproximativ o treime dintre bolnavi apar inflamaţii şi în ţesuturile periarticulare şi foarte rareori numai în aceste zone, fără a cointeresa articulaţia. Tumefierea este dureroasă, dar nu este pruriginoasă. Şi mai rar apar pentru perioade scurte de timp, noduli subcutanii tranzitorii, care se localizează de-a lungul tendoanelor, cel mai des la mână.

Examenul lichidului sinovial este normal. Se pot găsi rare polimorfonucleare sau celule mononucleare. Biopsia sinovială evidenţiază o reacţie inflamatoare acută nespecifică şi reversibilă în care se remarcă leziuni microvasculare. Nu sunt leziuni radiologice specifice. Explorarea serului poate evidenţia în timpul artritei creşteri ale elementelor reactante ale fazei acute a inflamaţiei.

În majoritatea cazurilor evoluția bolii este benignă. Dar, la 30-40% dintre bolnavi reumatismul palindromic poate vira spre poliartrită reumatoidă. Cazurile susceptibile de o asemenea evoluție sunt cele care prezintă atacuri mai frecvente, la intervale de timp mai scurte, ce interesează mai multe articulații odată, care au și localizări extraarticulare, mai des noduli subcutani ce sunt mai persistenți, și la care în timpul fazei acute de boală se identifică temporar factor reumatoid în ser sau în articulație.

Tratamentul pare inutil atâta timp cât suferința are o tendință spontană spre vindecare. În cazurile în care artrita acută este persistentă se recomandă preparate cortizonice administrate local. În situațiile în care frecvența recidivelor este mare sau în cazul episoadelor subintrante sunt indicate medicamente antiinflamatoare nesteroidiene administrate în cure mai lungi. Bolnavilor care prezintă o susceptibilitate de virare spre poliartrită reumatoidă le este indicată crizoterapia. Au mai fost folosite colchicina și D-penicilamina, dar rezultatele nu sunt convingătoare.

HIDRARTROZA INTERMITENTĂ

Este o suferință a cărei expresie clinică este o tumefiere articulară bruscă, nedureroasă, fără căldură locală sau alte semne de inflamație. Mobilitatea articulară este deficitară din cauza acumulării de lichid. Aproape constant este interesată articulația genunchiului de o singură parte, rareori suferința fiind bilaterală. Debutul bolii se înscrie în adolescență. Episoadele au o durată de 3-4 zile și se remit spontan. Ele se succed la 1-4 săptămâni. Deseori la femeie au relație cu ciclul menstrual. Durata bolii este imprevizibilă. Nu se relatează o tendință de conversie spre alte suferințe.

Până în prezent nu s-au relatat aberații biologice caracteristice, cu excepția constatării de către unii autori a scăderii inhibitorului C1 esterazei (C1 INH) în lichidul sinovial, ceea ce aseamănă boala cu edemul angioneurotic ereditar. Examenul anatomopatologic arată câteodată o proliferare viloasă, sau mai des edem sinovial, modificări asemănătoare celor întâlnite în sinoviala reumatoidă la debutul bolii.

Suferința nu are tratament, toate încercările de administrări medicamentoase pe cale generală sau locală, preventiv sau curativ, neavând efect, nici chiar sinovectomia.

ARTRITA DIN FEBRA FAMILIALĂ MEDITERANEANĂ

Boala nu este întâlnită pe continentul european ci numai la popoarele de pe malul răsăritean al Mării Mediterane și are transmisie genetică. Suferința este

catalogată între bolile periodice şi mai este cunoscută şi sub numele de poliserozită recurentă. Acuzele reumatice de tip artrită se întâlnesc la aproximativ 70% dintre bolnavi.

Boala începe cu scurte episoade febrile de câteva zile, urmate de elemente clinice de serozită (peritonită, pleurită, sinovită) şi eritem erizipeloid la picior. Episoadele de serozită au un vârf clinic la 6-12 ore şi apoi cedează treptat, dispărând în 24-36 ore. Deseori intensitatea lor ridică probleme de diagnostic diferenţial cu afecţiuni chirurgicale mai ales când este vorba de peritonită. Sinovita este de obicei monoarticulară şi afectează mai ales genunchiul sau şoldul. Implicaţiile sacroiliace deseori unilaterale comportă modificări de osteită condensantă care de regulă nu evoluează spre spondilită anchilopoietică. Nu se înscriu nici alte tendinţe de conversie spre alte boli. Uneori în evoluţie se dezvoltă amiloid care aduce o altă serie de simptome. Între explorările paraclinice serice nu se găsesc elemente caracteristice. În lichidul sinovial sunt celule polimorfonucleare care uneori pot atinge cifre de 200 000 elemente/mm^3. Histologia sinovialei arată infiltrat cu polimorfonucleare şi apoi cu mononucleare. Unii autori relatează sărăcia în lichidul serozitic a inhibitorului C5. Radiologic se înscrie osteoporoza juxtaarticulară.

Tratamentul bolii este simptomatic în perioadele de activitate. Preventiv se poate administra colchicina care la cure prelungite scade frecvenţa şi severitatea atacurilor reumatice. Alimentele grase trebuie evitate din alimentaţie pentru faptul că bogăţia de acizi graşi mono- şi dihidroxilaţi activează neutrofilele ca şi excesul de C5 (prin lipsa inhibitorului specific). De asemenea sunt contraindicate datorită ineficienţei lor, preparatele cortizonice. Cu şi fără tratament, evoluţia bolii este favorabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. Ehrlich G.E.- Familial mediterranean fever-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.194
2. Ehrlich G.E.- Periodic rheumatic diseases-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.539
3. Ehrlich G.E.- Intermittent and periodic arthritic syndromes-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea & Febiger 1989 p.991
4. Pinals R.- Palindromic rheumatism-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.194

27 POLICONDRITA RECIDIVANTĂ

Policondrita recidivantă este o inflamaţie a cartilajului, ţesut conjunctiv bogat în glicozaminoglicani şi colagen de tip II. Boala este rară. Ea apare în egală măsură la ambele sexe, cu maximum de incidenţă între 40-60 ani. Policondrita recidivantă poate apărea ca suferinţă solitară, dar într-o treime din cazuri coexistă cu alte boli ca vasculita, poliartrita reumatoidă, sindromul Sjögren, lupusul eritematos sistemic, sindromul Reiter, spondilita anchilopoietică, hipotiroidia, colita ulceroasă, ciroza biliară primitivă, crioglobulinemia esenţială. Coexistenţa sindromului Behçet cu policondrita recidivantă a fost denumită de unii autori sindromul MAGIC (Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilage). În toate aceste cazuri suferinţele de mai sus preced debutul policondritei.

Boala este de cauză şi mecanism de producere necunoscute. În prezent există o serie de argumente în favoarea ideii de inflamaţie imună:

— prezenţa în serul unor bolnavi de anticorpi anticolagen de tip II;

— detectarea la locul inflamaţiei de depozite de imunoglobuline şi de fracţii de complement;

— producerea de condrită prin imunizări experimentale cu colagen de tip II.

Primele anomalii semnalate sunt reprezentate de modificarea tinctorialităţii normale bazofilice a cartilajului la coloraţia cu hematoxilină-eozină spre acidofilie. Acest fenomen este datorat depleţiei de mucopolizaharide acide. Ulterior se constată o infiltrare a cartilajului cu celule inflamatoare, mai ales mononucleare şi uneori şi polimorfonucleare. Apar apoi distrugeri de cartilaj, ca urmare a eliberării în mediu de enzime condrocitare şi monocitare sub influenţa mediatorilor chimici ai inflamaţiei. În matrixul cartilajului degradat se observă numeroase granulaţii mici de origine necunoscută care par a conţine imunoglobuline sau enzime litice. Deteriorarea cartilajului începe de la periferie şi se continuă spre centru. Apar zone lacunare iar condrocitele se împuţinează numeric. Înlocuirea zonelor de cartilaj dispărut se face prin ţesut de granulaţie, apoi fibroză şi câteodată apar calcificări zonale. Rareori are loc regenerarea cartilajului.

Cartilajul cel mai des afectat (la peste 90% dintre bolnavi) este cel care se găseşte în pavilionul urechii. Manifestarea clinică este de ordin inflamator, cu durere bruscă, tumefiere, roşeaţa tegumentelor supraiacente. Sunt interesate bilateral zonele care conţin cartilaj, lobulii urechii fiind protejaţi. Repetarea episoadelor acute poate duce la ureche flască. Uneori, inflamaţia angajează segmentul exterior al ductului auditiv sau trompa lui Eustachio, cu consecinţe pe

simțul auzului. Vasculita posibilă a arterei auditive interne poate produce surditate, ataxie, vertij, greață, vărsături.

Aproximativ 80% dintre pacienți prezintă condrită a nasului, care prin repetarea unor episoade acute poate duce la deformări faciale.

Afectarea cartilajelor laringotraheale ce apare la 70% dintre cei suferinzi poate da grade variate de obstrucție a căilor aeriene, răgușeală, tuse seacă, stridor și uneori colaps traheal ce poate fi letal.

La peste jumătate dintre bolnavi apar modificări oculare, episclerită, irită, cheratită, cataractă, proptozis, paralizie de mușchi oculari.

La o treime dintre pacienți pot apărea interesări articulare. Artrita este de obicei asimetrică. Sunt afectate articulații mici sau mari în episoade acute ce au durate variabile. Condrita poate apărea și la cartilajele costale și sternoclaviculare, provocând dureri în zonele inflamate.

Insuficiența aortică întâlnită la 15% dintre cazuri se produce prin dilatări ale inelului aortic sau prin distrugeri de valve cuspide. Se mai pot produce dilatații ale aortei sau ale unor segmente ale arterelor de calibru mare sau mijlociu.

Între examenele paraclinice utile diagnosticului de cea mai mare valoare este examenul bioptic atunci când se poate executa. De utilitate mare sunt și examenele radiologice care evidențiază calcificări (radiografie), îngustări, colaps traheobronșic (bronhografie, tomografie). De cea mai mică valoare sunt examenele serologice care evidențiază aleator creșteri ale VSH, prezența de complexe imune, creșteri ale titrurilor de imunoglobuline, prezența de factor reumatoid, de factor antinuclear etc.

Diagnosticul pozitiv este relativ ușor de pus atunci când interesarea inflamatoare se produce la cartilaje externe. Localizările viscerale creează deseori confuzii diagnostice. Cel mai frecvent diagnostic diferențial, care se impune datorită sindromului artritic, este cu poliartrită reumatoidă, mai ales când aceasta este însoțită de afectare oculară. Eroziunea suprafețelor articulare, simetria lor ca și prezența de factor reumatoid ajută la diferențierea celor două suferințe.

Prezența de calcificări în cartilajul urechii impune diferențieri de stări similare întâlnite în hiperparatiroidism, în hipervitaminoza A, în boala Addison.

Tratamentul bolii se face cu doze de 40-60 mg prednison în cure prelungite, cu posologie modulată de starea clinică și de evoluția VSH. În cazuri rezistente la terapia cortizonică se impune adaos de ciclofosfamidă sau de azatioprină în doze medii de 1-2 mg/kg/zi. S-au mai făcut încercări, unele optimiste, cu ciclosporină A. În tratamentul formelor asociate de boală se are în vedere și terapia bolii cu care coexistă.

Evoluția și prognosticul bolii sunt extrem de variabile. Episoadele acute au o durată imprevizibilă de zile-săptămâni cu recuperare spontană sau sub tratament. Supraviețuirea la 5 ani este evaluată la 75%, iar la 10 ani de 55%. Cele mai frecvente cauze de deces sunt dezvoltarea vasculitelor sistemice sau a unor

stări maligne. 10% dintre decese sunt cauzate de colapsul traheobronşic. Alte cauze de deces înscrise cu frecvenţă mai mare sunt stările infecţioase, complicaţiile circulatorii, insuficienţa respiratorie.

BIBLIOGRAFIE

1. Herman J.H.- Polycondritis-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.141
2. Tourtellotte C.D.- Diseases of cartilage-in „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed- Katz (Ed)- Lippincott 1990 p.615
3. Towness A.S., Cremer M.A.- Relapsing polycondritis-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed- Cohen, Bennett (Eds)- Grune & Stratton 1986 p.367
4. Trentham D.E.- Relapsing polycondritis-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea & Febiger 1989 p.1227

28 OSTEOARTROPATIA HIPERTROFICĂ

Suferința se caracterizează prin degete hipocratice, reacție periostală cu formare de os nou și artrită exsudativă. Foarte frecvent acest sindrom se exprimă într-o formă incompletă numai cu degete hipocratice.

Osteoartropatia hipertrofică poate fi primară sau secundară. Dacă în formele primare etiologia este necunoscută, în cele secundare boala se consideră că este determinată de suferințele cu care se asociază.

În acest din urmă caz, mecanismul este suspicionat a se produce pe cale neurogenă sau humorală. Argumente asupra medierii nervoase arată că suferințele care o induc sunt în foarte mare parte ale unor organe inervate de vag, iar vagotomia poate uneori determina rezoluția semnelor clinice. Stimularea vagală de la organul afectat ar induce modificări vasomotorii dilatative în alte teritorii. O mediere humorală s-ar putea face prin eventuale substanțe elaborate de organele bolnave. Prin oricare din aceste modalități sau prin altele în prezent ignorate se produce o detașare periostală cu formare de os nou subiacent și cu rezoluție endostală. Evenimentele au loc preferențial la extremitățile distale ale oaselor mici lungi ale extremităților (metacarpiene, metatarsiene, falange) și mai rar la alte oase. În țesuturile vecine ca și în sinoviala afectată se poate întâlni un exsudat inflamator limfoplamocitar, iar în patul unghial și în țesutul subcutan al pulpei degetelor se detectează proliferare de țesut conjunctiv, ceea ce determină forma particulară a degetelor.

Toate acestea par a fi urmarea creșterii irigației în țesuturile menționate, fenomen realizat prin vasodilatații regionale și prin creșterea numărului anastomozelor arterio-venoase funcționale.

Forma primară denumită și pahidermoperiostită sau sindromul Touraine--Solente-Golé apare mai frecvent la sexul masculin la pubertate. Debutul bolii este printr-o îngroșare progresivă a tegumentelor regiunii feței, scalpului, cefei, bolnavii căpătând înfățișare leonină. Pielea are un aspect grăsos, lucios și umed prin transpirație excesivă mai ales la palme și plante. Rareori se produce acroliză a ultimelor falange ale degetelor. Apariția durerilor articulare se produce tardiv, după cel puțin două decenii de evoluție a bolii.

Formele secundare sunt mult mai frecvent întâlnite comparativ cu cele primare. În ele nu se produce îngroșare tegumentară, iar pielea nu are aspect lucios, grăsos și cel mai des se prezintă în formă incompletă, adică numai cu prezența de degete hipocratice. Formele secundare pot să apară în asociere cu carcinomul bronșic pe care îl pot precede în simptomatologia specifică cu câteva luni. Este posibil ca modificarea rapidă a formei degetelor să fie dureroasă

(senzaţie de arsură), datorită procesului de periostită. Deseori osteoartropatia hipertrofică a fost sesizată mai întâi de medic şi după aceea a fost recunoscută şi de bolnav. Tratamentul chirurgical sau citostatic antitumoral poate induce temporar o regresie sau chiar o normalizare a formei degetelor. Reactivarea bolii primare duce la reapariţia degetelor „în băţ de toboşar".

Osteoartropatia hipertrofică mai poate să apară în asociere cu supuraţii pulmonare (bronşectazii, empiem, abces pulmonar), bronhopneumopatie cronică obstructivă, tuberculoză pulmonară, sarcoidoză, mezoteliom pleural, boli congenitale cardiace cu şunt dreapta-stânga, boli inflamatoare intestinale (boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică), sprue, neoplasm hepatic, de colon, de esofag etc. Evoluţia este mult mai rapidă la bolnavii cu neoplazii. Se citează apariţia de degete hipocratice unilateral, mai ales la bolnavi cu suferinţe vasculare ca anevrism de aortă sau de arteră subclavie. Apariţia la un singur deget este de obicei posttraumatică. În hipertiroidism, alături de hipocratismul digital poate să apară o periostită asimptomatică a oaselor metacarpiene şi a falangelor, mai ales în porţiunea lor diafizară.

În foarte rarele cazuri de coexistenţă a artritelor, acestea sunt cu articulaţii tumefiate, calde şi roşii ce interesează numai membrele inferioare. Lichidul sinovial are caractere exsudative, dar cu foarte puţin leucocite, în majoritate mononucleare.

La examenul radiografic al osului, uneori se poate observa o linie fină, transparentă sub periost. Extremităţile falangelor distale pot fi sediul unor resorbţii osoase. Aceste modificări radiografice sunt în general precedate la scintigrafia osoasă de captări excesive de trasori radioactivi, fapt ce trădeaza o stare de mare remaniere osoasă locală.

În cazul artritelor, la biopsia sinovială se găsesc proliferări celulare, congestie vasculară, infiltrat redus mononuclear.

Tratamentul formelor secundare este eminamente al bolii cauzale, iar în cazul algiilor se recomandă antialgice şi antiinflamatoare nesteroidiene. Sunt citate cazuri de eficienţă terapeutică a anticolinergicelor (atropina, propantelina), mai ales asupra formelor secundare unor boli digestive.

BIBLIOGRAFIE

1. Altman R.D.- Hypertrophic osteoarthropathy- in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea & Febiger 1989 p.1360
2. Gilliland B.C.- Miscellanous arthritides-in „Harrison's priciples of internal medicine" 12th Ed- Wilson, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Fauci (Eds)- McGraw Hill 1991 p.1486
3. Martinez.L.M., Weisman M.H.- Hypertrophic osteoarthropathy-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.240
4. Schumacher R.H.- Hypertrophic pulmonary osteoarthropaty-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed- Cohen, Bennett (Eds)- Grune & Stratton 1986 p.323

29 OSTEOARTROPATIA NEUROPATICĂ

Suferința a fost descrisă pentru prima dată de Charcot, de unde și numele sub care mai este cunoscută (articulația Charcot). Ea este o formă severă de osteoartrită asociată cu pierderea sensibilității dureroase și/sau proprioceptive și cu scăderea reflexelor musculare ce modulează mișcările în articulație. Între cele mai frecvente cauze încriminate se numără diabetul zaharat, tabesul dorsal, siringomielia. Mai rar suferința este urmarea neuropatiei alcoolice, leprei, amiloidozei, uremiei, mielomeningocelului și chiar injecțiilor intraarticulare de corticoizi. De la debutul bolii cauzale până la apariția osteoartropatiei neuropatice se scurg cel puțin 15-20 de ani.

Modalitatea de acțiune a acestor cauze ar fi dublă. Explicațiile neurotraumatice susțin că pierderea reflexelor musculaturii periarticulare (prin neuropatie) afectează centura de contenție a articulației, permițând mișcări ample, largi, nefiziologice. În plus, dispariția sensibilității dureroase permite eforturi mari și traume repetate, elemente care în mod normal prin senzația de durere pe care ar fi provocat-o ar fi pus articulația în repaus protejându-i cartilajul. Al doilea mecanism ar fi afectarea centrilor vegetativi de control ai vascularizației generale și locale, proces care ar induce o hiperemie locală cu resorbție osoasă. În plus, în toate cazurile de osteoartropatie neuropatică s-a descris o depunere excesivă de pirofosfat dihidrat de calciu în cartilaj. Erodarea acestuia eliberează microcristalele în cavitatea sinovială inducând inflamație care amplifică procesul distructiv. Deteriorarea cartilajului este urmată de dezvoltarea de microfracturi, de resorbții osoase și afectare a suprafețelor articulare. Deseori se produc hemoragii intraarticulare care complică evoluția fazei distructive a bolii. Este chiar posibilă desprinderea de fragmente de cartilaj sau de os în articulație, totul fiind indolor. Apoi are loc o proliferare sinovială și de neocapilare. În această fază hipertrofică se dezvoltă osteofite care limitează amplitudinea mișcărilor în articulație. Uneori apar semianchiloze.

De obicei articulațiile sunt afectate preferențial în cadrul fiecărei etiologii. În tabes dorsalis, cel mai frecvent sunt afectați genunchii, șoldurile, gleznele. În siringomielie sunt afectate umărul, cotul, pumnul. În diabetul zaharat suferința este localizată mai ales la oasele tarsului, la articulațiile tarsometatarsiene, producându-se chiar resorbții ale oaselor metatarsiene și uneori și ale falangelor. Apariția bolii după injecția intraarticulară de corticoizi se explică prin eventualul lor efect analgetic și prin acțiunea lor directă distructivă asupra cartilajului.

De obicei boala începe la o singură articulaţie care se tumefiază (prin lichid sinovial şi creştere osoasă), devine instabilă, poate fi subluxată, prezintă crepitaţii (prin fragmente de os sau cartilaj). Uneori se pot produce fracturi spontane intraarticulare ale osteofitelor. Prin artrocenteză se extrage un lichid sinovial vâscos, cu leucocite puţine, care se reface rapid după puncţie. În el se pot detecta la lumină polarizată cristale de pirofosfat de calciu. Existenţa unei hemartroze nedureroase reprezintă un element puternic de diagnostic pozitiv.

Pentru detectarea etiologiei se practică o serie de explorări paraclinice ţintite ca glicemia, VDRL, cercetări ale conducerii nervoase etc.

Examenul radiografic poate identifica două aspecte care sunt interpretate ca două faze ale aceluiaşi proces.

Tiparul atrofic se dezvoltă repede, în săptămâni. El poate să apară şi la oase care nu suportă greutatea corporală. Se pot înscrie zone de resorbţie care pot fi totale, cu porţiunea de os vecină absolut normală ca densitate. Aceasta se întâmplă mai ales la oasele lungi.

Tipul hipertrofic se dezvoltă lent, în ani. El apare la oasele care suportă greutatea corpului. Are loc o formare masivă de os extrarticular, cu osteofite exuberante, cu deformări şi subluxaţii, eburnări şi fragmentări.

Uneori la radiografia osoasă se pot identifica fracturi neobişnuite ca localizare şi orientare.

Osteoartropatia se poate confunda cu hemofilia, tuberculoza articulară, infecţia stafilococică, neoplazii (sarcom osteogenic, condrosarcom).

Tratamentul urmăreşte stabilizarea articulaţiei, reducerea solicitărilor fizice, evitarea traumatismelor. Tratamentul bolii cauzale permite uneori oprirea evoluţiei, dar nu corectează modificările câştigate care sunt ireversibile. Uneori este nevoie de corecţii chirurgicale ce vizează eliminarea fragmentelor osoase intraarticulare, producerea unei artrodeze sau chiar amputaţia.

BIBLIOGRAFIE

1. Brower A.C.- Neurophatic arthropathy-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.177
2. Ellman M.H.- Neuropathic join disease-in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea & Febiger 1989 p.1255
3. Gilliland B.C.- Neuropathic joint disease-in „Harrison's principles of internal medicine" 12th Ed- Wilson, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Fauci (Eds)- McGraw Hill 1991 p.1485
4. Smiley D.J.- Neuropathic joint disease-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed- Cohen, Bennett (Eds)- Grune & Stratton 1986 p.354

30 DISTROFIA SIMPATICĂ REFLEXĂ

Suferința poate fi întâlnită și cu numele de distrofie posttraumatică, atrofie acută a osului, osteoporoză posttraumatică dureroasă, sindrom umăr-mână etc.

Caracteristicile principale sunt durerea spontană și la presiune a extremității distale a unui membru care evoluează paralel cu modificări tegumentare vasomotorii și trofice și demineralizare rapidă. Toate aceste elemente sunt precipitate în apariție și evoluție de: traumatisme, intervenții chirurgicale, infarct de miocard, anomalii neurologice, tumori, infecții, probleme psihiatrice. Apare mai des după 50 de ani și interesează de obicei tot membrul, mai rar o zonă izolată. De obicei este unilaterală, dar poate să apară și bilateral.

Patogenia nu este pe deplin cunoscută. Se consideră că este rezultatul unor tulburări vasomotorii, urmare a unei stimulări anormale a simpaticului cervical.

Boala este considerată a evolua în trei stadii.

Prima etapă se caracterizează prin durere spontană sau la presiune, mai ales în zonele distale ale membrului afectat, mai des periarticular și având caracter de arsură. Durerea este însoțită de tumefiere și modificări tegumentare de ordin vasomotor (piele caldă, cu modificări de culoare), sudoripar și pilozita (hipertricoză). După 3-6 luni apar modificări distrofice ale pielii care este rece și capătă un aspect lucios și atrofic. În ultima etapă (3-6 luni) se observă atrofie tegumentară, a țesutului subcutan, contractură în flexie a mâinilor și picioarelor. La radiografie se remarcă o puternică osteopenie, pierzându-se până la 1/3 din masa osoasă. Inițial osteoporoza poate fi numai pe arii (atrofia Sudeck), dar apoi este difuză, ca și după o imobilizare prelungită. Afectarea membrului superior generează sindromul umăr mână.

Examenele paraclinice detectează anomaliile bolilor declanșatoare.

Tratamentul instituit precoce, în primele 4-6 săptămâni, determină reversibilitatea fenomenelor. El constă din aplicații locale de căldură, exerciții fizice, analgetice, fizioterapie (ultrasunete, diatermie, infraroșii, băi de parafină). Alte variante de tratament includ blocare simpatică (prazosin, fenoxibenzamină) sau chiar simpatectomie, administrări de substanțe antiinflamatoare nesteroidiene sau corticoterapie în doze mari (60 mg/zi) în cură scurtă (maxim 3 săptămâni). Unii autori relatează efecte bune ale guanetidinei sau rezerpinei în administrare *iv* regională. Se mai utilizează tranchilizante și calcitonină.

31 BOLI CONGENITALE ALE ŢESUTULUI CONJUNCTIV

Numărul suferinţelor care au o bază genetică este foarte mare iar cele care afectează ţesutul conjunctiv sunt apreciate a fi peste 140. Expresia lor clinică este mai ales din partea organelor care au o cantitate mare de colagen, elastină, proteoglicani şi glicoproteine. Dintre multiplele suferinţe încadrate în acest grup, cu o frecvenţă mai mare a semnelor osteoarticulare sunt sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Marfan, osteogenesis imperfecta, osteocondrodisplaziile etc.

SINDROMUL EHLERS-DANLOS

Această entitate clinică recunoaşte în prezent cel puţin 10 variante a căror individualitate este determinată de frecvenţa şi intensitatea de exprimare a semnelor clinice, de modul de transmitere, de suportul biochimic. Până în prezent nu este încă lămurită deficienţa structurală a fiecărui tip. În tipul IV de boală s-a consemnat absenţa procolagenului de tip III, ceea ce explică incidenţa crescută a rupturilor de aortă şi de organe cavitare digestive (bogate structural în astfel de colagen). În tipul VI este semnalat un defect al genelor care controlează fixarea hidroxilizinei în fibrele de colagen, fapt care duce la o sinteză calitativ deficitară a acestuia. În tipul VII procolagenul nu se converteşte în colagen, iar tipului IX i se descrie un defect în metabolismul cuprului (scădere a cuprului şi ceruloplasminei serice şi creşterea cuprului intracelular). În mare, toate tipurile de sindrom se caracterizează prin hiperelesticitate a tegumentelor (evaluată la palmă sau plantă), fragilitate vasculară tegumentară exagerată (echimoze), cicatrici atrofice. Deseori la aceste semne ale pielii se asociază artrite degenerative precoce, dislocări articulare prin hiperlaxitate, hernii, afectări cardiovasculare (prolaps de valvă mitrală, rupturi arteriale, varice), rupturi viscerale (colonice sau uterine în timpul sarcinii), pes planus, malformaţii oculare (keratoconus, ectopie cristaliniană), periodontită, hipotonie musculară, naştere prematură (rupere precoce a membranelor). Pentru diagnosticul bolii se apreciază produsele de metabolism ale fibroblaştilor din piele în cultura în care s-a pus prolină şi glicină marcate cu izotopi radioactivi. Suferinţa nu are decât un tratament simptomatic şi evident unul chirurgical în caz de rupturi vasculare sau de organe.

SINDROMUL MARFAN

Boala se caracterizează prin anomalii scheletice (membre şi degete lungi şi subţiri, cifoscolioză, deformări toracice cu pectus carinatum sau excavatum), anomalii cardiovasculare (prolaps de valvă mitrală, insuficienţă aortică, dilatare şi disecţie de aortă), tulburări oculare (ectopie cristaliniană, miopie, deslipire de retină). Şi în acest caz se deosebesc mai multe tipuri, în funcţie de caracterele clinice, mod de transmitere, substrat biochimic, care de asemenea nu este pe deplin cunoscut. Se ştie că în tipul I există o creştere a producţiei de acid hialuronic în culturi de celule şi alteori o deficienţă enzimatică (scădere a cistationin beta sintetaza). În cazul afectării aortei se constată o degenerare a tunicii elastice din medie. Nici această boală nu are un tratament specific şi eficace.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Osteogenesis imperfecta se caracterizează printr-o mare fragilitate osoasă ca urmare a scăderii numărului şi mărimii fibrilelor de colagen datorită anomaliilor de stabilitate şi de compoziţie a acestuia. Sunt descrise mutaţii în genele care guvernează sinteza procolagenului de tip I. Tendinţa mare la fracturi este semnalată în oricare moment al existenţei, chiar „in utero". La bolnavii cu osteogenesis imperfecta fracturile se produc la accidente minime şi au ca substrat o densitate osoasă scăzută, cu corticala extrem de subţiată. Bolnavii prezintă deseori sclere albastre (datorită scăderii grosimii lor), anomalii dentare şi tulburări auditive prin otoscleroză. Osteogenesis imperfecta recunoaşte 4 tipuri care combină diferit fragilitatea osoasă (evaluată în 4 grade) cu celelalte 3 anomalii prezente (oculare, dentare, otice). În prezent se încearcă identificarea de relaţii cu osteoporoza severă postmenopauză.

OSTEOCONDRODISPLAZIILE

Acest grup de boli este unul dintre cele mai mari şi mai variate suferinţe ale scheletului osos. Pentru majoritatea lor etiopatogenia este necunoscută. Se întâlnesc într-o frecvenţă redusă şi aproape toate sunt de domeniul pediatric. Ele au fost împărţite în nanisme armonice (prin defect de hormoni hipofizari) şi disarmonice, unele cu membrele scurte (prototip acondroplazia) altele cu trunchiul scurt (prototip sindromul Morquio).

În acondroplazie, displazie epifizară multiplă, displazie spondiloepifizară au loc întârzieri în dezvoltarea cartilajului, a punctelor de osificare cu repercusiuni

pe dezvoltarea normală şi osificarea scheletului copilului (anumite zone sau în totalitate), cu posibile malformaţii vizibile.

În mucopolizaharidoze, suferinţe cu erori în metabolismul mucopolizaharidelor, trunchiul este de obicei mic dar mai cu seamă în sindromul Morquio, unul dintre puţinele care permit pacientului atingerea vârstei adulte şi care nu se caracterizează de rigiditate articulară. Artropatia este progresivă şi există posibilitatea apariţiei unei mielopatii secundare prin subluxaţia vertebrelor C1-C2. Corpii vertebrali rămân nedezvoltaţi.

BIBLIOGRAFIE

1. ByersP.H.- Heritable disorders of connective tissue-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed-Cohen, Bennett (Eds)- Grune & Stratton 1986 p.356
2. Pyeritz R.E.- Heritable disorders of connective tissue-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed-Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p. 230

32 TUMORI PRIMARE ARTICULARE

Tumorile primare ale articulaţiilor, tecilor sinoviale şi burselor se întâlnesc foarte rar. Ele se formează din sinovială şi sunt în mare majoritate benigne. În general induc tumefiere articulară care se produce prin proliferarea seroasei şi prin acumulare de lichid.

SINOVITA VILONODULARĂ PIGMENTATĂ

Boala se întâlneşte cu frecvenţă egală la ambele sexe. Cauza ei este necunoscută. De obicei afectează o singură articulaţie şi aceasta este cel mai deseori genunchiul. Sinoviocitele suferă o multiplicare anarhică, generând numeroşi vili, elemente pediculate sau sesile, mase lobulare, care deseori fuzionează în noduli. Sub aceste celule se află un infiltrat format din celule mari poliedrice sau rotunde (asemănătoare histiocitelor), macrofage încărcate cu hemosiderină sau lipide (celule spumoase), fibroblaşti, limfocite, celule-gigant multinucleate. În plus se întâlnesc frecvent zone hemoragice şi depozite de hemosiderină. Bogăţia în fibroblaşti indică vârsta leziunii, leziunile tinere având un număr redus de astfel de celule.

În funcţie de întinderea şi distribuţia leziunilor se descriu 3 forme anatomo-patologice: o formă difuză care interesează aproape întreaga sinovială articulară, teaca tendinoasă sau bursa (sinovita vilonodulară pigmentată difuză), o formă nodulară solitară (sinovita nodulară localizată) şi a treia formă, tenosinovita nodulară localizată. Sinovitele difuză şi nodulară au o tendinţă de invazie a osului pe la locul de pătrundere a vaselor nutritive. Aici se formează eroziuni mari, chistice care sunt mai frecvente la articulaţiile ce au o capsulă densă, inextensibilă ca, de exemplu, articulaţia şoldului. La articulaţiile cu capsulă distensibilă (genunchi) eroziunile sunt rare. Formele nodulare apar mai frecvent la femei şi se dezvoltă predilect la articulaţiile mici ale mâinii şi piciorului, iar formele difuze se înscriu de preferinţă la articulaţii mari. Tenosinovita localizată nodulară mai este denumită şi tumoră cu celule-gigant a tecii tendonului. Ea apare ca o masă nodulară multilobulată ataşată tecii tendonului, interesând mai des flexorul indexului şi inelarului.

Simptomatologia clinică este dominată de durere, tumefiere recurentă prin lichid sinovial brun sau serosanguinolent. Examenul radiografic poate arăta eroziuni chistice. De real ajutor diagnostic este artroscopia (care permite şi biopsie), artrografia şi mai recent rezonanţa magnetică.

Tratamentul de elecţie este sinovectomia totală. Cu toate acestea, datorită imposibilităţii practice de excizie a întregii sinoviale, recidivele sunt frecvente, mergând până la 40%. Cei ce prezintă leziuni recurente sunt supuşi radioterapiei, administrării de radiocoloid intraarticular, mergând până la artroplastie la cei cu distrugeri articulare extinse.

OSTEOCONDROMATOZA

Suferinţa se caracterizează prin formare în sinovială de multiple focare metaplazice de cartilaj hialin (condromatoză). Osificarea encondrală a cartilajului poartă numele de ostocondromatoză şi este vizibilă radiografic. Când fragmente ale acestor tumori se detaşează, în cavitatea articulară apare o simptomatologie specifică corpilor străini intraarticulari.

Nodulii cartilaginoşi se dezvoltă ca urmare a unei transformări metaplazice a fibroblaştilor subsinoviali. Boala este mai des monoarticulară şi afectează în special genunchiul. Apare mai frecvent la femei. Simptomatologia clinică este dominată de prezenţa unor corpi străini intrarticulari ficşi sau mobili. Diagnosticul este foarte mult ajutat de radiografia articulaţiei ce poate arăta calcificări extraosoase, de artroscopie care poate servi şi la extragerea fragmentelor mobile. Tratamentul de elecţie este cel chirurgical.

ALTE TUMORI BENIGNE

Tumorile benigne articulare întâlnite sunt lipoamele, condroamele, hemangioamele sau fibroamele. Între ele, cu frecvenţă mai mare, se întâlneşte lipomatoza articulară difuză caracterizată prin prelungiri grăsoase, polipoide sau viloase în sinoviala articulară, mai frecvent în zona suprapatelară.

TUMORI MALIGNE

Acest tip de tumori este foarte rar. Sarcomul sinovial se naşte din ţesutul fasciei, al tendonului, din tecile sinoviale, din burse. Cel mai des se dezvoltă la membrele inferioare. Leziunea se caracterizează printr-un aspect histologic bifazic. Se întâlnesc celule mari, poliedrice sau cuboidale (ce secretă acid hialuronic) şi celule epitelioide care sunt aranjate în corzi sau tubuli. Când cele două tipuri de celule sunt inegal reprezentate, apare dominanta unuia, iar aspectul histologic devine monomorf. Tumora apare ca o masă adiacentă unei articulaţii. Artroscopia cu prelevare bioptică, artrografia ca şi imaginea obţinută prin rezonanţa magnetică sau tomografia computerizată stabilesc diagnosticul. Tratamentul este mixt: chirurgical, cu radiaţii şi substanţe citostatice. Recurenţa tumorii este foarte

mare, la 5 ani supraviețuind 25-50% iar la 10 ani numai 10-20% dintre cei tratați. Alte specii histologice se întâlnesc mai rar.

Tumorile metastatice au de asemenea o incidență extrem de rară. Tumorile osului pot interesa structurile articulare.

BIBLIOGRAFIE

1. Canoso J.J.- Tumors of joint and other related structure-in „Rheumatology and Immunology" 2nd Ed- Cohen, Bennett (Eds)- Grune & Stratton 1986 p.319
2. Cohen A.S., Canoso J.J.- Tumors of joints and related structure- in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Lea & Febiger 1989 p.1492
3. Fam A.G.- Neoplasms of the joints-in „Primer of rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.257
4. Schiller A.L.- Tumors and tumor like lesions involving joints-in „Textbook of rheumatology" 1st Ed- Kelley, Harris, Ruddy, Sledge- (Eds)- Saunders 1981 p.1783

33 ALTE BOLI REUMATICE

SINDROMUL TIETZE

Atât sindromul Tietze cât şi costocondrita reprezintă inflamaţia dureroasă a articulaţiilor costocondrale. Aceste noţiuni sunt considerate ca sinonime sau ca entităţi clinice diferite.

Pentru cei ce le diferenţiază, în sindromul Tietze este interesată o singură articulaţie costocondrală (II sau III) şi suferinţa se manifestă prin tumefacţie şi durere locală.

În costocondrită sunt afectate mai multe articulaţii (de obicei III, IV şi V), care dor dar nu sunt tumefiate.

Durerea, factorul comun al ambelor forme, este localizată sau poate iradia în umăr sau braţ şi poate fi exacerbată de tuse, strănut, inspir profund sau la palpare.

Deseori durerea este atribuită suferinţei unor organe endotoracice, cel mai frecvent cordului, dar în egală măsură poate fi expresia unei boli reumatice sistemice.

Ameliorări se obţin după infiltraţii locale cu substanţe anestezice (novocaină, xilină) şi steroizi sau după aplicări locale de căldură.

BOALA SCHEUERMANN

Această epifizită a corpilor vertebrali toracali apare mai ales la adolescent şi adultul tânăr. De cauză necunoscută ea se manifestă prin dureri ale coloanei vertebrale toracale şi prin cifoză.

Examenul care pune diagnosticul este cel radiografic. Imaginea de profil a coloanei vertebrale arată vertebre cu marginea anterioară neregulată, cu contur festonat. În faze avansate de boală se descriu micşorări şi curbări ale acestei margini, care alături de hernii intraspongioase ale nucleiilor pulpoşi discali induc cifoza dorsală.

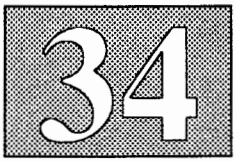
Ca tratament se recomandă dormit pe pat dur, exerciţii fizice de tonifiere a musculaturii şanţurilor vertebrale, rareori fiind indicaţii de aparat gipsat.

ARTRITE ASOCIATE DISLIPIDEMIEI

Hiperlipoproteinemia de tip II poate fi însoţită în jumătate din cazuri de manifestări articulare. Sunt afectate preferenţial marile articulaţii, deseori cu un caracter poliarticular şi migrator. Artritele care durează zile, rareori săptămâni, sunt urmarea afectării primare a structurilor periarticulare, cel mai frecvent a tendoanelor şi tegumentelor. Aici pot să apară xantoame (tendonul Achillian, patelar, al muşchilor extensori ai mâinii şi piciorului). La pacienţii homozigoţi xantoamele se evidenţiază în copilărie, pe când la heterozigoţi după vârsta de 30 de ani când apar şi pe tegumente (coate, genunchi, mână). Câteodată se poate crea confuzie cu reumatismul articular acut datorită artritelor migratorii, a unui titru ASLO crescut (fals pozitiv prin dislipidemie) şi a unei insuficienţe aortice secundare aterosclerozei. Ca tratament se recomandă salicilaţi, alte AINS, analgezice.

BIBLIOGRAFIE

1. Buckingham R.B. Huperlipoproteinemia and arthritis-in „Primer on the rheumatic diseases" 9th Ed- Schumacher (Ed)- Arthritis Foundation 1988 p.219
2. Gilliland B.C.- Miscellaneous arthritides-in „Harrison's principles of internal medicine" 12th Ed- Wilson, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Fauci (Eds) 1991 p.1488
3. Levine D.B.- The painful back- in „Arthritis and allied conditions" 11th Ed- McCarty (Ed)- Saunders 1989p.1461
4. Mankin H.J.- Bone and joint dysplasias-in „Primer on the rheumetic diseases" 9th Ed- Schumacher Ed- Arthritis Foundation 1988 p.242



DIAGNOSTICUL CELOR MAI FRECVENTE SINDROAME REUMATICE DE CAUZĂ LOCALĂ

Ele sunt de obicei urmarea unor traumatisme acute sau cronice, a unor anomalii structurale şi mai rar a unor defecte congenitale minore. Apar mai des în timpul muncii sau sportului sau pot fi cauzate de unele boli reumatice sistemice. Terapia lor, după excluderea unor boli generale care au un tratament specific, include: evitarea factorilor de agravare, exerciţii fizice zilnice până la limita durerii, analgetice, injecţii intralezionale de corticoizi (triamcinolon acetonid, metilprednisolon acetat, hidrocortizon acetat) cu novocainã sau xilinã, fizioterapie, rar roentgenterapie şi mai rar tratament chirurgical.

SUFERINŢELE ARTICULAŢIEI UMĂRULUI

Umărul este cea mai mobilă articulaţie a corpului. La aceasta contribuie aparatul complex de muşchi, tendoane, burse, capsulă, structuri osoase. Suferinţa oricărei componente provoacă durere şi impotenţă funcţională, iar inflamaţia primară a uneia poate afecta şi pe celelalte.

Tendinita rotatorilor este cea mai des întâlnită suferinţă de cauză locală a articulaţiei umărului. Dintre cei 4 muşchi care formează grupul muşchilor rotatori ai umărului şi care se inseră pe capul humeral (m. supraspinos, infraspinos, teres minor, sub scapular), tendonul m. supraspinos este cel mai des afectat. Cauzele tendinitei supraspinosului, ca şi ale celorlaţi muşchi rotatori, sunt mai ales de ordin traumatic. În evoluţie, după edem şi hemoragie se pot produce fibrozări şi apoi calcificări. De obicei tendinita unuia dintre muşchi este însoţită şi de bursită subacromială. Anatomic această bursă este localizată şi sub ligamentul acromioclavicular şi sub m. deltoid. Durerea este produsă de distensia bursei prin acumulare de lichid. Suferinţa poate fi acută sau cronică. Formele acute se caracterizează prin durere ce deseori este violentă. Durerea din formele cronice este exacerbată de mişcări în articulaţia umărului, dar mai ales cele de rotaţie internă şi de abducţie. Palparea regiunii este foarte dureroasă.

Examenul radiografic poate arăta calcificări tendinoase prin depuneri de apatită. Acestea dispar uneori spontan sau după radioterapie.

Terapia tendinitei rotatorilor prevede repaus al articulaţiei, fizioterapie cu proceduri calde în formele cronice şi reci în cele acute, exerciţii fizice progresive pentru împiedicarea atrofiei musculare, cortizonice local, antiinflamatoare

nesteroidiene, radioterapie şi chiar intervenţie chirurgicală pentru îndepărtarea depunerilor calcare.

Tendinita bicipitală este produsă prin inflamaţia tendonului capului lung al bicepsului la trecerea prin şanţul bicipital humeral. Durerea este spontană, la mişcarea activă (supinaţia antebraţului împotriva unei rezistenţe—semnul Yergason, flexia antebraţului împotriva unei rezistenţe—semnul Speed, extensia antebraţului) sau la palparea zonei. Deseori tendinita bicipitală este însoţită de cea a supraspinosului. Tratamentul conţine recomandări similare.

Capsulita retractilă sau **umăr blocat** se caracterizează prin durere spontană, la palpare şi prin reducerea amplitudinii mişcărilor în articulaţie. Capsula aderă la gâtul humaral ca şi cea a pliurilor şi recesurilor axilare care aderă între ele. Artrografia arată o diminuare a volumului cavităţii sinoviale (în jur de 10 ml faţă de un normal de 30-35 ml), şi dispariţia pliurilor şi recesurilor axilare. Capsulita retractilă poate fi urmarea suferinţei tuturor componentelor articulaţiei umărului, artritelor inflamatoare, diabetului zaharat, imobilizărilor prelungite. Gimnastica terapeutică include mişcări de pendulare a braţului, abducţia braţului cu degetele ascensionând pe perete, iar în cazuri de rezistenţă, antiinflamatoare nesteroidiene, cortizonice locale care au efecte minimale sau manipulări sub anestezie generală.

SUFERINŢELE ARTICULAŢIEI COTULUI

Epicondilita laterală apare frecvent la jucătorii de tenis, urmare a modificărilor degenerative apărute la tendonul extensorului comun al degetelor şi al scurtului extensor radial al carpului.

Epicondilita medială apare la jucătorii de golf şi afectează flexorul radial al carpului, ceea ce face ca flexia mâinii împotriva unei rezistenţe să fie dureroasă.

Ambele beneficiază de cortizonice local şi mai ales de repaus al articulaţiei cotului.

SUFERINŢELE ARTICULAŢIILOR MÂINII

Chistele sinoviale apar pe tecile tendoanelor de pe dosul mâinii. Ele beneficiază de aspiraţie locală, de corticoterapie locală sau de excizie chirurgicală.

Tenosinovita du Quervain afectează lungul şi scurtul extensor al policelui, ceea ce face ca flexia policelui în palmă, cu acoperirea lui prin flexia celorlalte degete, cu deviere ulnară a mâinii să fie dureroasă (manevra Finkelstein)

Sindromul de tunel carpian a fost amintit la capitolul reumatismelor abarticulare.

SUFERINŢELE ARTICULAŢIEI ŞOLDULUI

Bursita trohanteriană este foarte deseori subdiagnosticată pentru că durerea pe care o provoacă poate iradia uneori chiar pe traiecte nervoase, simulând alte suferinţe. Mersul, ridicatul pe piciorul suferind ca şi presiune pe regiunea trohanteriană ţinând coapsa în abducţie şi rotaţie externă accentuează durerea spontană. Uneori la radiografia regiunii se constată calcificări. Cel mai eficace mijloc terapeutic este administrarea locală de cortizonice.

În **bursita iliopsoasă** durerea locală se accentuează prin extensia coapsei şi prin palpare profundă în condiţiile unei coapse în flexie şi rotaţie externă.

Meralgia parestezică se caracterizează prin parestezii, cu senzaţie de arsură, hipo- sau hiperestezie şi durere pe suprafaţă anterolaterală a coapsei. Simptomatologia poate fi exacerbată prin presiune fermă a ligamentului inghinal chiar lângă spina iliacă anterosuperioara. Ea este urmarea compresiunii nervului femurocutanat lateral (L2 - L3). Mai apare la bolnavii cu diabet şi uneori posttraumatic. Injecţiile locale de cortizonice sub spina iliacă anterosuperioară pot fi benefice.

SUFERINŢELE GENUNCHIULUI, GLEZNEI ŞI PICIORULUI

În mare majoritate sunt de tip bursită sau chiste. **Chistul popliteu** sau **chistul Baker** apare în poliartrita reumatoidă, boala artrozică. Se confundă deseori cu tromboflebita profundă a venelor gambei, mai ales atunci când debutează brusc prin difuziunea între planurile musculare. Diferenţierea paraclinică se face prin artrografie şi/sau venogragafie. Beneficiază de tratament cortizonic local ca în poliartrita reumatoidă.

La genunchi se poate întâlni **bursita anserină** ce afectează bursa dintre grupul de tendoane sartorius, gracilis, semitendinos şi ligamentul colateral al tibiei. Bursele prepatelare sunt afectate mai ales la cei ce stau mult în genunchi în timpul lucrului.

Sindromul Pellegrini-Stieda apare posttraumatic, mai ales la bărbaţi. El se manifestă prin reducerea amplitudinii mişcărilor în articulaţia genunchiului şi este urmarea unei calcificări a ligamentului colateral medial. Durerea apare tardiv.

La gleznă, **tendinita Achilliana** ca şi bursita retrocalcaneană se dezvoltă mai ales la sportivi. Pot fi interesante şi tecile altor tendoane sau burse. Toate au o simptomatologie identică şi se deosebesc între ele numai după sediu. Tratamentul este de asemenea identic, folosindu-se local preparate cortizonice.

LOMBOSCIATICA

După suferința coronară și după boala artrozică, lombosciatica reprezintă cea mai importantă cauză de incapacitate temporară de muncă și aproape un sfert dintre prezentările la un cabinet de consultații.

Cele mai frecvente cauze ale durerii lombare sunt de ordin mecanic, structural: prolaps al discului intervertebral, spondiloză, spondilolistezis, osteocondrita Scheuermann, fracturi, arahnoidita cu fibroză a tecii nervului etc.

Când nucleul pulpos își părăsește locul central din disc, el deteriorează inelul fibros în locul unde acesta este mai vulnerabil structural și comprimă rădăcina nervoasă și alte structuri vecine. Acestea vor suferi un proces suplimentar de inflamație. Discul poate reveni la locul său, sau materialul prolabat se poate fibroza și contracta ducând la remiterea parțială a fenomenelor clinice. În cazul repetării condițiilor declanșante, hernia de disc poate să reapară, de această dată cu mai multă ușurință.

Hernia de disc apare în majoritatea cazurilor în urma unui efort fizic de ridicare a unei greutăți cu rotația și flexia coloanei vertebrale. Hernierea se poate produce lateral la orice nivel dar mai des la L4 - L5 și la L5 - S1, lezând rădăcinile L5 și respectiv S1. Rareori procesul se produce pe linia mediană, în care caz apare sindromul de coadă de cal. Uneori se pot produce hernieri simultane la mai multe nivele.

Debutul este acut, cu durere intensă lombară care apare în timpul efortului sau se produce la câteva ore, durere care iradiază în membrul inferior pe traiectul nervului sciatic și este însoțită de parestezii și tulburări de mers.

Examenul clinic evidențiază atât vizual cât și palpatoriu contractura musculaturii paravertebrale. Manevra de elongație a sciaticului este dureroasă la diverse grade de la planul patului. Deseori clinic se poate spune cu destul de mare exactitate sediul discului afectat.

Când este lezată rădăcina L2, bolnavul prezintă dureri pe partea superioară (anterior, medial și lateral) a coapsei, cu flexia și adducția coapsei deficitare.

Afectarea rădăcinii L3 generează dureri și parestezii în partea anteroinferioara a coapsei și suprafața anteromedială a genunchiului. Adducția coapsei și extensia genunchiului sunt deficitare, iar reflexul rotulian poate fi deprimat.

Compresia rădăcinii L4 se reflectă pe sensibilitatea zonei anterolaterale a coapsei, fața anterioară a genunchiului și anteromedială a gambei, afectează extensia genunchiului și flexia dorsală a piciorului (mersul pe calcâie este deficitar). Reflexul rotulian este absent.

Prin lezarea rădăcinii L5 durerea este reclamată în zona posteroexternă a coapsei, fața anteroexternă a gambei, fața dorsală a piciorului. Extensia și abducția coapsei, flexia genunchiului și flexia dorsală a piciorului și degetelor (mai ales halucele) sunt deficitare (mersul pe călcâi imposibil).

Durerea în talpă, pe marginea laterală a piciorului, călcâiului şi partea posteroinferioară a gambei şi posterioară a coapsei ilustrează afectarea rădăcinii S1. În acest caz nu se poate face flexia genunchiului şi flexia plantară a piciorului (mersul pe vârfuri imposibil) iar reflexul achillian este absent.

În cazul proiecţiei mediane posterioare a nucleului pulpos al discului se produc parestezii în zona perianală, fese, sacru, micţiunea şi defecaţia fiind afectate.

Examenul radiografic evidenţiază scolioza concavă de partea suferindă, îngustarea asimetrică a spaţiului intervertebral. Mielografia este utilă mai ales pentru a se perfecta intervenţia chirurgicală. Discografia poate aduce informaţii suplimentare în ceea ce priveşte dimensiunea herniei. Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară sunt superioare metodelor anterior amintite.

Spondiloza lombară şi artroza articulaţiilor interapofizare sunt de obicei concomitente la vârstnici. La ieşirea din canalul rahidian rădăcinile pot fi comprimate de osteofite, dar mai ales de procesul inflamator care deseori le însoţeşte. Administrarea generală sau locală a medicamentelor antiinflamatoare are efect favorabil asupra simptomatologiei.

Îngustarea canalului rahidian vertebral produsă în cazuri rare de acondroplazie, în spondilolistezis poate fi altă cauză de afectare a rădăcinilor.

Între anomaliile congenitale care induc lombosciatica se numără sacralizarea L5, lombalizarea S1, spina bifidă.

Osteocondrita Scheuermann, prin faptul că predispune la spondiloză precoce, este o cauză importantă de boală.

Arahnoidita care survine după mielografie sau după intervenţiile chirurgicale, prin inflamaţia cronică şi fibroza pe care le produce, jeneză rădăcinile nervoase încă din canalul rahidian.

Aceste cauze mecanice, strict localizate, pot fi uneori confundate cu alte situaţii care produc o simptomatologie similară dar a căror origine este inflamatoare.

În cazul spondilitei anchilopoietice, lombalgia este urmarea inflamaţiei structurilor paravertebrale. Ea este de obicei alternantă (dreapta - stânga) şi sciatalgia de însoţire nu coboară sub genunchi. Ea apare la tineri HLA B27 pozitivi, fără cauză aparentă.

Infecţiile localizate la coloana vertebrală (spondilodiscitele) pot fi de asemenea cauza lombosciaticei, caz în care aceasta este însoţită de leucocitoză, febră, dureri difuze cu un maxim de intensitate de regulă la nivelul unei apofize spinoase şi care poate fi detectat prin percuţie. Frecvent la radiografie se vede afectarea specifică a corpului vertebral.

Bolile neoplazice (mai ales metastatice osteolitice - sân, pulmon, tiroidă, rinichi, prostată, sau osteoblastice - prostată), ca şi cele metabolice (osteoporoza)

prin modificările de dimensiune, formă şi statică a corpilor vertebrali pot produce compresii de rădăcini.

Suferinţele algice ale coloanei vertebrale trebuie diferenţiate de durerile referate, semne de suferinţă a altor organe: pancreas, boli renale cronice, boli digestive etc.

Tratamentul este etiologic atunci când este cazul: antibiotice, citostatice etc.

În cazurile cele mai frecvente care sunt generate de conflicte mecanice locale se recomandă repaus la pat cu genunchii puţin flectaţi pentru a slăbi tensiunea în coloana lombară. Indicaţia de corset se face în cazurile cu mari deformări ale coloanei.

Tracţiuni ale coloanei se fac în mod continuu pentru bolnavii spitalizaţi, ce pot fi supuşi şi la diverse proceduri fizioterapice care de obicei agravează simptomatologia pentru câteva zile prin congestia pe care o pot provoca.

Medicaţia antiinflamatoare este foarte eficace şi pentru potenţele analgezice pe care le are. În cazuri severe se pot administra corticosteroizi pe cale generală sau locală în injecţii *im* sau paravertebrale. Rareori este indicată administrarea epidurală a corticoizilor alături de anestezice.

Terapia chirurgicală este indicată în cazurile de persistenţă a simptomatologiei (mai ales neurologică), cu toate tratamentele făcute, sau în cazurile de recurenţe frecvente şi îndelungate. Se practică discectomie, decompresie prin laminectomie. Rezultatele sunt bune mai ales la cei la care componenta sciatalgică a suferinţei a fost dominantă. Ca alternativă a discectomiei s-a recomandat chimionucleoliza.

Prevenţia suferinţei se face prin educaţie sanitară, în special în sectoarele de muncă fizică grea, cu mare efort de ridicare. Acest act care este cel mai des la originea lombalgiei sau a lombosciaticei trebuie făcut cu coloana dreaptă, din genunchi, cu greutatea de ridicat cât mai aproape de trunchi.

BIBLIOGRAFIE

1. Sciatique vertebrale commune- in „Maladies des os et des articulations" de Seze S., Ryckewaert A. (Eds), Flammarion, 1965, p.1104
2. Jayson M. -Disorders of the back- in „Primer on rheumatic diseases" Schumacher H.R. (Ed), Arthritis Foundation, 1988, p.246
3. Levine D.B. -The painful back- in „Arthritis and allied conditions" 10th Ed., McCarty D.J. (Ed), Lea & Febiger 1985, p.1271
4. McCarty D.J. -Differential diagnosis of arthritis; Analysis of signs and symptoms- in „Arthritis and allied conditions" 10th Ed., McCarty D.J. (Ed), Lea & Febiger 1985, p.37
5. Partrige R.E. -Low back pain- in „Rheumatology and immunology" Cohen A.S., Bennett J.C. (Eds), Grune & Stratton 1986, p.156
6. Sharp J.T. -Polyarthritis- in „Rheumatology and immunology", Cohen A.S., Bennett J.C. (Eds), Grune & Stratton 1986, p.106

35 DIAGNOSTICUL POZITIV AL CELOR MAI FRECVENTE BOLI REUMATICE

PRIVIRE SINOPTICĂ

Poliartrita reumatoidă — femeie, artrită cronică simetrică a articulaţiilor mici (MCF,IF proximale şi MTF) cu acutizări intermitente, proliferare sinovială, noduli subcutani, eroziuni şi distrucţii osteocartilaginoase, factor reumatoid prezent în ser, complement scăzut în lichidul sinovial, ragocite.

Lupus eritematos sistemic — femeie tânără, subfebră, sindrom reumatoid, căderea părului, rash, coafectări viscerale (cel mai frecvent renale), poliadenopatie, radiografie fără modificări osoase, leucopenie, complement seric scăzut, anticorpi anti: nDNA, Sm, SS-A.

Sclerodermie — tegumente întinse, fenomen Raynaud, coafectări viscerale (esofagiene, respiratorii, renale), resorbţii ale falangelor distale, esofag „de sticlă", factor antinuclear prezent (pătat sau nucleolar), anticorpi anti Scl-70, anti centromerici (CREST).

Polimiozita — astenia musculaturii centurii membrelor, şi sensibilitatea ei dureroasă, telangiectazii periunghiale, artralgii simetrice, electromiografie de tip miopatic, anomalii histologice musculare, creşteri ale fosfocreatinkinazei serice.

Boala mixtă a ţesutului conjunctiv — tumefieri ale mâinilor, fenomen Raynaud, tegumente întinse, artrite sau artralgii simetrice, implicaţii pulmonare, disfagie, factor antinuclear prezent (tip pătat), anticorpi anti nRNP.

Artrita psoriazică — artropatie asimetrică cu interesarea articulaţiilor interfalangiene distale, leziuni tegumentare sau unghiale caracteristice ce preced sau succed artropatia, periostită sau eroziuni, factor reumatoid absent, de obicei complementul în lichidul sinovial normal.

Spondilita anchilopoietică — bărbat tânăr cu sciatică în „basculă", sacroileită simetrică clinică sau radiologică, test Schober pozitiv, uveită, sindesmofite, calcificări simetrice de ligamente spinale, HLA B27 prezent, răspuns bun la fenilbutazonă şi indometacin.

Sindrom Reiter — bărbat tânăr, uretrită şi/sau dizenterie care preced sau sunt simultane cu artite sau artralgii asimetrice mai ales la membrele inferioare, conjunctivită şi/sau irită, balanită circinată, keratodermia blenoragică, HLA B27 prezent la mulţi bolnavi, celule „Reiter" în lichidul sinovial (macrofage care au

fagocitat 3-5 polimorfonucleare), sacroileită asimetrică, sindesmofite groase şi asimetrice.

Artrite enteropatice — artrită cronică asociată cu rectocolită ulceroasă, ileită regională, HLA B27 prezent la cei cu afectare spinală.

Polimialgia reumatică — vârstnic cu afectare a musculaturii centurii scapulare (durere, slăbiciune), artralgii (mai ales umeri, genunchi, articulaţii sternoclaviculare), elementele serice ale fazei acute a inflamaţiei prezente, fosfocreatinkinază normală, răspuns foarte bun la doze mici (10-20 mg) de prednison.

Poliarterita nodoasă — boală multisistemică cu afectări reumatice, cardiace, gastrointestinale, renale, neurologice, HBs prezent la mulţi bolnavi, angiograme caracteristice, examen histologic al peretelui vascular caracteristic.

Guta — artrite acute episodice în atacuri mai ales nocturne localizate preferenţial la haluce, cristale de urat monosodic în lichidul sinovial, hiperuricemie, răspuns favorabil la colchicină.

Boala artrozică — vârstnic, noduli Heberden, Bouchard, artralgii persistente (lung timp), distrucţii cartilaginoase, deformări articulare, uneori anchiloze.

36 ÎNTREBĂRI RECAPITULATIVE

ÎNTREBĂRILE DE MAI JOS ACCEPTĂ UN SINGUR RĂSPUNS BUN

1. Care dintre următoarele afirmaţii privind sindromul Reiter este falsă?
   A. Artrita tinde să afecteze predominant articulaţiile membrelor inferioare
   B. Sacroileita este frecvent asimetrică.
   C. Conjunctivita este obligatorie pentru diagnostic.
   D. HLA B27 este întâlnit la peste 65% dintre pacienţi.
   E. Sindromul Reiter post dizenteric apare cu frecvenţă egală la ambele sexe.

2. Care este semnificaţia sindesmofitului?
   A. Este urmarea unei producţii osoase aberante.
   B. Este consecinţa calcificării ligamentului intervertebral anterior.
   C. Reprezintă calcificarea inelului fibros.
   D. Se produce prin eroziunea marginii anterioare a corpului vertebral.
   E. Se formează prin calcificarea ligamentului interspinos.

3. Prin ce se produce cel mai frecvent limitarea amplitudinii mişcărilor respiratorii la unii bolnavi cu spondilită anchilopoietică?
   A. Fibroză pulmonară apicală bilaterală.
   B. Afectarea articulaţiei manubriosternale.
   C. Cointeresarea căilor respiratorii în cadrul procesului inflamator sistemic.
   D. Paralizia diafragmului prin interesarea cervicala a frenicului.
   E. Angajarea articulaţiilor costovertebrale.

4. În care circumstanţe glucocorticoizii au indicaţie în spondilita anchilopoietică?
   A. Lombalgii rebele la tratamentul cu fenilbutazonă.
   B. Afectarea precoce a articulaţiilor costovertebrale.
   C. Depistarea precocoe a unei disfuncţii ventilatorii restrictive.
   D. Coxita bilaterală.
   E. Irita acută.

5. Care dintre medicamentele de mai jos NU potenţează reacţiile adverse ale sărurilor de aur?
   A. D-penicilamina.
   B. Antimalaricele de sinteză.
   C. Fenilbutazona.
   D. Azatioprina.
   E. Ciclofosfamida.

6. Care explorare trebuie efectuată periodic în timpul tratamentului cu hidroxiclorochină?
   A. Electrocardiograma.
   B. Transaminaza glutam-piruvică.
   C. Examenul oftalmologic.
   D. Sumarul de urină.
   E. Numărătoarea trombocitelor.

Asociaţi mecanismul principal de acţiune (marcat prin literă) cu imunosupresoarele menţionate mai jos (marcate cu cifrele 7, 8, 9, 10):

A. Inhibarea eliberării de IL 1 de macrofagul activat.
B. Alchilarea moleculelor de DNA preformat.
C. Inhibarea producerii de IL 2 de limfocitul Th.
D. Inhibarea complexării cu receptorul CD3.
E. Inhibarea dihidrofolatreductazei.

7. Ciclofosfamida.
8. Metotrexat.
9. Ciclosporina.
10. Glucocorticoizi.

Selectaţi boala (marcată prin literă) care se asociază cel mai des cu lichidul sinovial care are caracterele de mai jos (marcate prin cifrele 11, 12, 13, 14, 15):

A. Artroza.
B. Lupusul eritematos sistemic.
C. Sindromul Reiter.
D. Artrita gonococică.
E. Poliartrita reumatoidă.

	Vis-cozi-tate	Nr.leucocite/ mm^3 în lichid sinovial	Complement în lichid sinovial	Complement seric
11.	Scăzută	100000	normal	normal
12.	Normală	500	normal	normal
13.	Scăzută	35000	scăzut	normal
14.	Normală	10000	scăzut	scăzut
15.	Scăzută	30000	crescut	crescut

16. Care dintre suferinţele enumerate mai jos pot fi cel mai frecvent urmarea terapiei cu metotrexat în doze mici (7,5 mg/săptămână), timp îndelungat?
A. Alopecie.
B. Leucopenie.
C. Insuficienţă renală.
D. Fibroză hepatică.
E. Neoplazie.

17. În care dintre bolile enumerate mai jos NU este afectată articulaţia temporomandibulară?
A. Spondilita anchilopoietică.
B. Poliartrita reumatoidă.
C. Guta.
D. Poliartrita reumatoidă juvenilă.
E. Boala artrozică.

Asociaţi afecţiunile oculare marcate mai jos cu litere cu bolile în care se întâlnesc cu cea mai mare frecvenţă (marcate prin cifrele 18, 19, 20, 21, 22):

A. Conjunctivita.
B. Irita.
C. Uveita posterioară.
D. Sclerita nodulară.
E. Corpii citoizi.

18. Lupusul eritematos sistemic.
19. Sindromul Reiter.
20. Sindromul Behçet.
21. Poliartrita reumatoidă.
22. Spondilita anchilopoietică.

23. Care dintre corticoizii de mai jos NU se administrează în cure lungi din cauza riscului mare de inhibare a axului hipofizo-suprarenalian?
A. Prednison.
B. Supercortizol.
C. Superprednol.
D. Triamcinolon.
E. Metil-prednisolon.

24. Care medicamente NU se folosesc în terapia lupusului eritematos sistemic?
A. Antimalarice.
B. Imunosupresoare.
C. D-penicilamina.
D. Săruri de aur.
E. Antiinflamatoare nesteroidiene.

25. Ce este celula lupica?
A. Limfocit.
B. Monocit.
C. Neutrofil.
D. Eozinofil.
E. Bazofil.

26. Care dintre organele de mai jos NU sunt afectate în poliarterita nodoasă?
A. Pulmonul.
B. Rinichiul.
C. Cordul.
D. Tubul digestiv.
E. Ficatul.

Asociaţi tipul de imagine de imunofluorescenţă nucleară (marcată prin literă) substratului său biochimic (marcat prin cifrele 27, 28, 29, 30):
A. Omogen difuz.
B. Periferic inelar.
C. Pătat.
D. Nucleolar.
E. Orice tip.

27. Acid ribonucleic.
28. Dezoxiribonucleoproteina.
29. DNA dublu catenar.
30. Ribonucleoproteina.

Asociaţi medicamentele de mai jos (marcate prin litere) cu suferinţele pe care le pot induce (marcate prin cifrele 31, 32, 33, 34, 35):
A. Indometacin.
B. Săruri de aur.
C. D-penicilamina.
D. Hidroxiclorochina.
E. Fenilbutazona.

31. Manifestări neuropsihice.
32. Orbire.
33. Glomerulonefrita membranoasă.
34. Sindrom Goodpasture.
35. Agranulocitoza.

36. Care este cea mai frecventă valvulopatie întâlnită în spondilita anchilopoietică?
A. Insuficienţa aortică.
B. Coarctaţia de aortă.
C. Stenoza mitrală.
D. Stenoza aortică.
E. Insuficienţa mitrală.

37. Ce NU se întâlneşte frecvent în poliarterita nodoasă?
A. Leucocitoza.
B. Eozinofilie.
C. Antigenul HBs.
D. Trombopenie.
E. Hipergamaglobulinemie.

38. Marcaţi afirmaţia inexactă: în spondilita anchilopoietică, lombalgia de debut este mai accentuată
A. La începutul zilei de lucru.
B. La jumătatea zilei de lucru.
C. După repaus prelungit.
D. În poziţie culcată.
E. În jumătatea a doua a nopţii.

39. Care medicamente au selectivitate în tratamentul spondilitei anchilopoietice?
A. Cortizonice pe cale generală.
B. Miorelaxante.
C. Butazolidinice.
D. Săruri de aur.
E. Imunomodulatoare.

40. Care os este cel mai des afectat de osteonecroza avasculară cortizonică?
A. Extremitatea proximală a humerusului.
B. Extremitatea distală a radiusului.
C. Femurul proximal.
D. Femurul distal.
E. Platoul superior al vertebrei L5.

41. Care sunt articulaţiile cel mai rar afectate în poliartrita reumatoidă?
A. Coxofemurale.
B. Scapulohumerale.
C. Acromioclaviculare.
D. Temporomandibulare.
E. Intervertebrale C1 - C2.

42. Care este cel mai probabil diagnostic la o femeie cu poliartrită reumatoidă care prezintă brusc durere şi tumefiere în gamba dreaptă?
A. Ruptura tendonului muşchiului plantar.
B. Ruptura unui chist popliteu.
C. Tromboflebita profundă.
D. Tendinita achiliană.
E. Bursita „pes anserius".

Selectaţi articulaţiile (marcate prin litere) a căror afectare este caracteristică pentru bolile marcate prin cifrele 43, 44, 45, 46, 47.
A. Interfalangiene proximale ale mâinii.
B. Interfalangiene distale ale mâinii.
C. Metacarpofalangiene ale degetelor 2 şi 3.
D. Metatarsofalangiană a halucelui.
E. Carpometacarpiană a degetului 1.

43. Guta.
44. Poliartrita reumatoidă.
45. Hemocromatoza.
46. Poliartrita psoriazică.
47. Boala artrozică.

48. Ce fel de reacţie este testul LATEX?
A. Neutralizare.
B. Precipitare.
C. Fixare de complement.
D. Citoliză.
E. Aglutinare.

49. Care este prima indicaţie terapeutică a polimiozitei?
A. ACTH.
B. Metotrexat.
C. Clorambucil.
D. Prednison.
E. Indometacin.

Asociaţi caracterelor clinice de mai jos (marcate prin cifrele 50, 51, 52, 53, 54) suferinţele corespunzătoare (marcate prin literele A, B, C, D, E).
A. Sindrom Raynaud.
B. Arterita temporală.
C. Boala Churg - Strauss.
D. Sindromul Behçet.
E. Boala Kawasaky.

50. Tromboflebita superficială şi stomatita aftoasă.
51. Adenopatie nesupurativă, congestia conjunctivelor şi eritemul mucoaselor cavităţii bucale.
52. Precipitarea simptomatologiei de către propranolol.
53. Claudicaţia muşchilor limbii şi maseteri.
54. Crize severe de astm.

55. Ce diferenţiază cel mai bine polimialgia reumatică de polimiozită?
A. Evaluarea VSH.
B. Anamneza cu astenia musculară.
C. Eficienţa dozelor mici de prednison.
D. Măsurarea creatinei urinare.
E. Testul la metopironă.

56. Care grupă musculară este cel mai rar afectată în polimiozită?
A. Mușchii flexori ai cefei.
B. Mușchii posteriori ai faringelui.
C. Mușchii antebrațului.
D. Mușchii anteriori ai coapsei.
E. Mușchii globilor oculari.

57. Care este cea mai frecventă localizare a neoplaziei care însoțește polimiozita?
A. Pulmon.
B. Tiroidă.
C. Pancreas.
D. Rect.
E. Ficat.

58. Ce caracterizează revărsatul pleural din poliartrita reumatoidă?
A. Uree peste 70 mg%.
B. Potasiu sub 3 mEq/l.
C. Glucoză sub 20 mg%.
D. Fosfatază alcalină peste 100 UI/ml.
E. Complement sub 100 UH/ml.

59. Ce apreciază cel mai precoce cointeresarea pulmonară din sclerodermie?
A. Examenul clinic.
B. Examenul radiologic.
C. Timpul de mixică.
D. Capacitatea de difuziune pulmonară.
E. Indicele Tiffeneau.

60. Care medicamente induc „lupus like syndrome"?
A. Acidul flufenamic.
B. Izoniazida.
C. Fenilbutazona.
D. Toate.
E. Niciunul.

61. Ce nu se prescrie în poliartrita psoriazică?
A. Cortizonice.
B. Săruri de aur.
C. Antiinflamatoare nesteroidiene.
D. Metotrexat.
E. Hidroxiclorochină.

62. Care dintre suferințele de mai jos NU complică poliartrita reumatoidă?
A. Pericardita.
B. Arterita vaselor coronare.
C. Pleurezia.
D. Glomerulonefrita difuză proliferativă.
E. Fibroza interstitială difuză.

63. Care articulații sunt cel mai rar afectate în boala artrozică?
A. Interapofizare posterioare ale coloanei vertebrale.
B. Sacrococcigiană.
C. Sternoclaviculară.
D. Umeri.
E. Șolduri.

64. Care structură articulară NU participă la geneza durerii în boala artrozică?
A. Capsula articulară.
B. Sinoviala.
C. Periostul.
D. Osul.
E. Cartilajul.

65. Ce diferențiază clinic spondiloza hiperostozantă de spondilita anchilopoietică?
A. Limitarea anteflexiei coloanei lombare.
B. Limitarea lateroflexiei.
C. Contractura paravertebrală.
D. Manevra Schober pozitivă.
E. Limitarea expansiunii cutiei toracice.

66. Care dintre elementele de mai jos NU caracterizează artritele reactive?
A. Fenotipul HLA B27 este frecvent întâlnit.
B. Artritele sunt localizate predominant la membrele inferioare.
C. Apar la un interval de cel puțin o săptămână de la o infecție urogenitală sau intestinală.

D. Tratamentul antiinfecţios este eficient.
E. Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt eficiente.

Asociaţi caracterelor biologice de mai jos (marcate prin cifrele 67, 68, 69, 70, 71) entităţile clinice corespunzătoare (marcate prin literele A, B, C, D, E).

A. Boala mixtă a ţesutului conjunctiv.
B. Sclerodermie.
C. Lupus eritematos sistemic idiopatic.
D. Lupus eritematos sistemic indus medicamentos.
E. Artrita psoriazică.

	Anticorpi Antinucleari N=1/40	Anticorpi Anti DNA dublu catenar N=0-2,5	Complement Hemolitic N=20-40	Anticorpi Anti RNP N=neg.
67.	1/640 perif.	53	10	neg
68.	1/640 difuz	0,1	27	neg
69.	1/1280 pătat	2	30	1/640000
70.	1/320 nucleolar	1,1	33	neg
71.	1/20 difuz	0	29	neg

72. Care dintre suferinţele de mai jos NU reprezintă reacţii adverse ale D-penicilaminei?
A. Miastenia gravis.
B. Pemfigus.
C. Lupus indus medicamentos.
D. Sindrom Goodpasture.
E. Sclerodermie.

LA ÎNTEBĂRILE URMĂTOARE LITERA DE RĂSPUNS BUN GRUPEAZĂ CIFRELE DUPĂ CUM URMEAZĂ

1,2,3	1,3	2,4	4	TOATE
A	B	C	D	E

73. Care dintre afirmaţiile referitoare la aspirină sunt false?
1. Dozele mici au efect favorabil în gută.
2. Mediul alcalin întârzie absorbţia aspirinei.
3. Concentraţia sanguină a substanţei este deprimată de vitamina C.
4. Alcalinizarea urinii creşte excreţia de salicilat.

74. Care dintre acţiunile fenilbutazonei sunt inferioare salicilaţilor?
1. Antiinflamatoare.
2. Analgezică.
3. Uricozurică.
4. Antipiretică.

75. Care dintre situaţiile de mai jos NU caracterizează reumatismul poliarticular acut?
1. Infecţiile cutanate cu streptococ betahemolitic pot fi la originea bolii?
2. Cardita poate fi asimptomatică.
3. Debutul coreei este precoce şi brutal. 4. Manifestările tegumentare sunt rare şi nu apar niciodată singure.

76. Care dintre elementele de mai jos NU caracterizează artrita din reumatismul poliarticular acut?
1. Este una dintre cele mai frecvente manifestări clinice.
2. Survine mai rar la adulţi.
3. Se manifestă ca poliartrita acută migratorie.
4. Localizarea temporomandibulară este frecvent observată la copil.

77. Care sunt recomandările ce trebuie făcute unei bolnave cu lupus eritematos sistemic care prezintă erupție cutanată eritemato-maculo-papuloasă și artralgii, fără alte afectări organice?
1. Evitarea expunerii la soare.
2. Acid acetil salicilic.
3. Antimalarice de sinteză.
4. Corticoterapie orală.

78. Care dintre medicamentele de mai jos NU pot fi administrate intraarticular în poliartrita reumatoidă?
1. Betametazona.
2. Ciclofosfamida.
3. Triamcinolon acetonid.
4. Hemisuccinat de hidrocortizon.

79. La care dintre afecțiunile de mai jos antiinflamatoarele nesteroidiene pot induce instalarea unei insuficiențe renale acute?
1. Insuficiența cardiacă.
2. Ciroza hepatică cu ascită.
3. Abuz de diuretice.
4. Poliartrita reumatoidă.

80. Prin ce se deosebește lupusul indus medicamentos de cel primar?
1. Primul are o incidență scăzută a afectării renale.
2. Primul are titruri mari de anticorpi anti DNA nativ.
3. Primul are anticorpi antihistone la titruri mari.
4. Primul are manifestări nervoase frecvent întâlnite.

81. Ce se recomandă la o insuficiență cardiacă survenită în timpul unui atac de reumatism poliarticular acut?
1. Prednison.
2. Digitalice.
3. Furosemid.
4. Aspirina.

82. Care dintre medicamentele de mai jos implică un risc crescut când se asociază cu aspirina?
1. Propranololul.
2. Metotrexatul.
3. Spironolactona.
4. Tolbutamidul.

83. Care dintre bolile enumerate mai jos se întâlnesc cu incidență crescută la bolnavii cu osteonecroză avasculară?
1. Boala artrozică.
2. Poliartrita reumatoidă.
3. Osteosarcomul.
4. Spondilita anchilopoietică.

84. În care dintre bolile enumerate mai jos poate să apară osteonecroza avasculară?
1. Anemia drepanocitară.
2. Boala Gaucher.
3. Pancreatită.
4. Lupusul eritematos sistemic.

85. Ce caracterizează lichidul sinovial din artrita acută gutoasă?
1. Viscozitate crescută.
2. Leucocite peste 10 000/mm^3, cu peste 60% polimorfonucleare.
3. Cristale aciculare în interiorul leucocitelor libere.
4. Complement scăzut.

86. Ce caracterizează leziunile din poliarterita nodoasă?
1. Sunt segmentare.
2. Au vârste evolutive diferite.
3. Pot da anevrisme pe zone de maxim 1 cm de perete.
4. Au caracter granulomatos.

87. Care sunt cauzele frecvente de hipertensiune arterială în poliarterita nodoasă?
1. Afectarea arterelor glandelor suprarenale.
2. Interesarea arterelor renale.
3. Prezența leziunilor vasculare cerebrale.
4. Glomerulonefrita.

88. Ce caracterizează purpura Henoch — Schönlein?
1. Leziunile tegumentare sunt proeminente.
2. Coafectările gastrointestinale apar mai des la copil.
3. Elementele tegumentare apar mai ales pe membrele inferioare.
4. În perioadele de activitate a bolii se înscrie o creștere a IgG.

89. Care afirmații referitoare la granulomatoza Wegener sunt adevărate?
1. Interesează în egală măsură arterele și venele mici.
2. Leziunile granulomatoase sunt dispuse intra- și extravascular.
3. Localizările de predilecție sunt la nivelul tractului respirator superior și inferior.
4. Tratamentul de elecție este cortizonic.

90. Care afirmație referitoare la arterita temporală este adevărată?
1. Apare mai ales la bărbații sub 50 de ani.
2. Se asociază frecvent cu polimialgia reumatică.
3. Tratamentul de elecție este cu ciclofosfamidă.
4. Poate prezenta claudicație a mușchilor limbii și ai obrazului.

91. În care suferințe apare sindromul Raynaud?
1. Polimialgia reumatică.
2. Poliartrita reumatoidă.
3. Sindromul Behçet.
4. Sclerodermie.

92. Care elemente se întâlnesc printre manifestările clinice ale sindromului Behçet?
1. Stomatita aftoasă.
2. Ulcerații genitale.
3. Irită.
4. Tromboflebită.

93. Care dintre anticorpii menționați mai jos se asociază frecvent cu afectarea renală în lupusul eritematos diseminat?
1. Anti DNA nativ.
2. Anti Ro.
3. Anti Sm.
4. Anti histone.

94. În ce constau manifestările reumatice din sarcoidoză?
1. Poliartrită acută migratorie.
2. Artrite cronice pauciarticulare.
3. Mialgii ca urmare a granuloamelor sarcoidotice din structura mușchiului.
4. Leziuni osoase manifestate prin chiste osoase la degetele mâinii la peste 50% dintre bolnavi.

95. Care afirmații referitoare la colchicină sunt adevărate?
1. Este un alcaloid.
2. În gută se administrează progresiv până la regresia fenomenelor clinice.
3. Se pot administra maximum 6 mg/zi.
4. Semnele de toxicitate digestivă apar precoce.

96. Care dintre explorările de mai jos sunt utile pentru diagnosticul bolii Paget?
1. Fosfataza alcalină serică.
2. Calcemia.
3. Hidroxiprolina urinară.
4. Calciuria.

97. Care dintre alimentele de mai jos sunt foarte bogate în purine?
1. Sardele.
2. Carne fiartă.
3. Momițe.
4. Pește oceanic.

98. Care sunt criteriile biologice utile în conducerea tratamentului bolii lupice?
1. Corectarea anemiei.
2. Negativarea proteinei C reactive.
3. Creșterea nivelului complementului hemolitic seric.
4. Scăderea VSH.

99. Care sunt caracterele leziunilor artrozice?
1. Eroziuni cartilaginoase.
2. Dezvoltarea de osteofite.
3. Scleroza osului subcondral.
4. Osteocondensare epifizară.

100. Care afirmație referitoare la etiopatogenia bolii artrozice este adevărată?
1. În procesul de remodelare anormală a cartilajului participă condrocitele și celulele sinoviale.
2. Rata de diviziune a condrocitelor este foarte redusă.
3. Scăderea numărului de condrocite face ca cele restante să-și crească rata de sinteză a proteoglicanilor de 5—6 ori.
4. În boala artrozică tipul I de colagen este secretat excedentar.

RĂSPUNSURI LA ÎNTREBĂRI

1=C	18=E	35=E	52=A	69=A	86=A
2=C	19=A	36=A	53=B	70=B	87=C
3=E	20=C	37=D	54=C	71=E	88=A
4=E	21=D	38=B	55=C	72=E	89=A
5=A	22=B	39=C	56=E	73=A	90=C
6=C	23=C	40=C	57=A	74=C	91=C
7=B	24=D	41=C	58=C	75=B	92=E
8=E	25=C	42=B	59=D	76=C	93=B
9=C	26=A	43=D	60=B	77=A	94=A
10=A	27=D	44=A	61=E	78=C	95=E
11=D	28=A	45=C	62=D	79=A	96=B
12=A	29=B	46=B	63=D	80=B	97=B
13=E	30=C	47=E	64=E	81=B	98=B
14=B	31=A	48=E	65=E	82=C	99=A
15=C	32=D	49=D	66=D	83=B	100=E
16=D	33=B	50=D	67=C	84=E	
17=C	34=C	51=E	68=D	85=A	